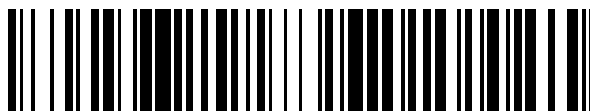


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 739 679**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/31** (2006.01)

**A61Q 11/00** (2006.01)

**A61K 8/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2016 E 16195676 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 3315117**

54 Título: **Composición oral para suministrar principios activos para el cuidado bucal**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.02.2020**

73 Titular/es:

**THE PROCTER & GAMBLE COMPANY (100.0%)**  
**One Procter & Gamble Plaza**  
**Cincinnati, OH 45202, US**

72 Inventor/es:

**RAJIAH, JAYANTH y**  
**SAGEL, PAUL ALBERT**

74 Agente/Representante:

**DEL VALLE VALIENTE, Sonia**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 739 679 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**

Composición oral para suministrar principios activos para el cuidado bucal

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición oral multifase para suministrar sustancias activas para el cuidado bucal que suministra beneficios a los dientes. Preferiblemente, la composición multifase es una emulsión agua/aceite. Las presentes composiciones orales comprenden una fase hidrófoba, una fase acuosa y uno o más principio(s) activo(s), en donde la fase hidrófoba (p. ej., aceite) está en proporción predominante con respecto a la fase acuosa, preferiblemente la composición oral comprende un nivel muy bajo de fase acuosa, preferiblemente de hasta aproximadamente 5 % en peso, más preferiblemente hasta aproximadamente 5 % en peso de la composición oral. Más preferiblemente, la composición oral comprende un nivel muy bajo de cada uno de los principios activos para el cuidado bucal, especialmente hasta 1 % en peso de la composición oral. Además, la invención se refiere al uso de dicha composición oral y un método para suministrar beneficios a la cavidad oral, tal como inhibición, disminución o prevención de la gingivitis, sensibilidad, erosión, mal aliento, formación de cavidades, formación/acumulación de placa y/o sarro y/o fortalecimiento de los dientes, refrescado del aliento, o blanqueamiento y/o blanqueo de los dientes.

**20 Antecedentes de la invención**

Los productos dentales con los cuales se suministran diferentes sustancias cosméticas y/o terapéuticas a los dientes y a la cavidad bucal ya son conocidos. Entre los ejemplos de dichos productos figuran: sistemas de ayuda al cepillado, tales como productos dentífricos para suministrar sustancias activas para el cuidado bucal, tales como polifosfatos o fluoruros; enjuagues que contienen sustancias activas refrescantes del aliento o antibacterianas; y tiras blanqueadoras para el suministro de sustancias activas blanqueadoras a los dientes. En particular, el uso de una tira dental ha sido reconocido como una manera adecuada y barata de suministrar ventajas cosméticas y terapéuticas a los dientes y a las superficies de la mucosa de la cavidad bucal. Por ejemplo, se conocen tiras de blanqueamiento dental en donde se aplica una composición blanqueadora a una tira y después se aplica ésta a los dientes para conseguir un contacto sostenido entre los dientes y la composición blanqueadora. Las patentes US-6.136.297; US-6.096.328; US-5.894.017; US-5.891.453; US-5.879.691 concedidas todas a Sagel, y col., y las patentes US-5.989.569 y US-6.045.811, concedidas ambas a Dirksing y col., cedidas todas a The Procter & Gamble Company. En algunas de dichas composiciones se utilizan emulsiones para aplicar la composición, véase, p. ej., WO 2005/058267 A1, WO 2005/058268 A1, la publicación de EE. UU. n.º 2007/0280894 A1 concedida a Romano y col., o la publicación de EE. UU. n.º 2005/137109 A1 concedida a Quan y col., cedidas todas a The Procter & Gamble Company.

A pesar de los enfoques conocidos anteriormente indicados para el tratamiento de las dolencias orales, sigue existiendo la necesidad de proporcionar productos que mejoren la eficacia. El estado de la técnica ha intentado en general abordar la cuestión de la eficacia mejorada aumentando el nivel de principio(s) activo(s) en las composiciones. Sin embargo, este enfoque tiene algunos problemas. En primer lugar, el participante puede experimentar más efectos secundarios que pueden estar asociados con el uso de una mayor cantidad de un principio activo. Además, algunos organismos reguladores y la legislación en varias regiones del mundo no permiten el uso de principio(s) activo(s) en productos en niveles que superen determinadas concentraciones. Por lo tanto, a pesar de los enfoques conocidos anteriormente indicados para el tratamiento de las dolencias orales, sigue existiendo la necesidad de proporcionar productos que mejoren la eficacia. La presente invención supera algunas de las limitaciones de la técnica anterior, y se refiere a una composición multifase, preferiblemente una composición agua/aceite que comprende uno o más principios activos, una fase acuosa y una fase hidrófoba, en donde la fase hidrófoba está en proporción predominante con respecto a la fase acuosa.

**50 Sumario de la invención**

Sin pretender imponer ninguna teoría, se ha descubierto sorprendentemente que los principios activos son eficaces en una concentración muy baja, si se presentan en una composición oral según se describe en la presente memoria.

Según un aspecto se proporciona una composición oral multifase, preferiblemente en forma de una emulsión agua/aceite, para suministrar uno o más principios activos a los dientes, que comprende:

- a) de aproximadamente 0,002 % a aproximadamente 5 %, en peso de una fase acuosa;
- b) una proporción predominante de una fase hidrófoba, en donde la proporción predominante significa que el porcentaje en peso de la composición oral de la fase hidrófoba está en exceso relativo con respecto al porcentaje en peso de la composición oral de la fase acuosa y en donde el punto de fusión de goteo de la fase hidrófoba está en el intervalo de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 70 °C y/o un valor de consistencia de penetración de cono de una fase hidrófoba usada en las presentes composiciones orales puede estar en el intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 300; y
- c) al menos una sustancia activa para el cuidado bucal comprendida en la fase acuosa;

en donde la relación de la concentración en porcentaje en peso de principio activo presente en la fase acuosa a la concentración neta en porcentaje en peso de principio activo presente en la composición multifase total es al menos 20,

5 en donde la concentración de cada uno del o de los principios activos es preferiblemente de hasta o inferior a 5 % en peso de la composición oral, más preferiblemente de hasta o inferior a 1 % en peso de la composición oral.

De acuerdo con otro aspecto, la invención se refiere al uso de dicha composición por vía oral para suministrar principio(s) activo(s) a los dientes y/o la cavidad. Además o alternativamente, la invención se refiere además a un método para suministrar beneficios a la cavidad oral multifase, tal como inhibición, disminución y/o prevención de la gingivitis, sensibilidad, erosión, mal aliento, formación de cavidades, formación/acumulación de placa y/o sarro y/o fortalecimiento de los dientes, refrescado del aliento, o blanqueamiento y/o blanqueo de los dientes que comprende:

15 a) aplicar una composición oral a la superficie dental que comprende

i) de aproximadamente 0,002 % a aproximadamente 5 % en peso de una fase acuosa;

ii) una proporción predominante de una fase hidrófoba, en donde la proporción predominante significa que el porcentaje en peso de la composición oral de la fase hidrófoba está en exceso relativo con respecto al porcentaje en peso de la composición oral de la fase acuosa y en donde el punto de fusión de goteo de la fase hidrófoba está en el intervalo de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 70 °C y/o un valor de consistencia de penetración de cono de una fase hidrófoba usada en las presentes composiciones orales puede estar en el intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 300;

25 iii) al menos una sustancia activa para el cuidado bucal comprendida en la fase acuosa; en donde la concentración neta del principio activo es de hasta o inferior a 5 % en peso de la composición oral, preferiblemente de hasta o inferior a 1 % en peso de la composición oral;

30 b) dejar que la composición oral permanezca sobre la superficie dental durante un período de tiempo, preferiblemente durante al menos aproximadamente 1 minuto, más preferiblemente durante al menos aproximadamente 5 minutos y, con máxima preferencia, durante al menos aproximadamente 10 minutos; y

35 c) opcionalmente, dirigir radiación electromagnética con una o más longitudes de onda en el intervalo de aproximadamente 200 nm a aproximadamente 1700 nm hacia al menos un diente, preferiblemente en donde la radiación electromagnética tiene una intensidad máxima en un intervalo de longitud de onda de aproximadamente 400 nm a aproximadamente 500 nm, más preferiblemente de aproximadamente 425 nm a aproximadamente 475 nm y, con máxima preferencia, de aproximadamente 445 nm a aproximadamente 465 nm; y, preferiblemente, en donde la radiación electromagnética se dirige hacia el al menos un diente durante al menos aproximadamente 1 minuto, más preferiblemente durante al menos aproximadamente 5 minutos y, con máxima preferencia, durante al menos aproximadamente 10 minutos.

40 La presente invención se utiliza para suministrar beneficios a la cavidad oral aplicando directamente la composición oral a los dientes. De forma adicional o alternativa, la composición oral puede aplicarse a través de un soporte de suministro, tal como una tira o película de material, bandeja dental, material de esponja o mezclas de los mismos. El soporte de suministro se une a los dientes mediante las composiciones orales de la presente memoria o se puede proporcionar la función de adhesión con independencia de las presentes composiciones orales (p. ej., se puede proporcionar mediante una composición adhesiva aparte utilizada con las presentes composiciones orales y un soporte de suministro).

### Breve descripción de los dibujos

50 La Fig. 1 es una vista en perspectiva de un sistema 10 de suministro que comprende una tira de material 12 que tiene esquinas redondeadas sobre las que se recubren las presentes composiciones orales en una segunda capa 14;

la Fig. 2 es una vista en sección transversal tomada a lo largo de la línea 3-3 de corte de la Fig. 1 que muestra un ejemplo de la tira 12;

55 la Fig. 3 es una vista en planta de corte transversal, que muestra el sistema 10 de suministro unido a los dientes 22 por medio de la composición oral de la segunda capa 14 situada entre los dientes 22 y la tira de material 12;

60 la Fig. 4 es una vista en alzado de corte transversal de un diente, tomada a lo largo de la línea 6 - 6 de corte de la Fig. 3, que muestra el sistema 10 de suministro unido de forma adhesiva a los dientes 22;

la FIG. 5 muestra una bandeja dental 30 adecuada para usar con la composición oral de la presente invención;

65 la Fig. 6 muestra un dispositivo para suministrar radiación electromagnética con una longitud de onda de máxima intensidad de aproximadamente 455 nm a una boquilla transparente para ayudar a situar la radiación electromagnética de forma reproducible hacia la superficie dental.

**Descripción detallada de la invención**

5 Aunque la memoria descriptiva concluye con reivindicaciones que especialmente describen y de forma específica reivindican la invención, se cree que la presente invención será mejor comprendida a partir de la siguiente descripción de realizaciones, consideradas conjuntamente con los dibujos que la acompañan, en los que números de referencia iguales identifican elementos idénticos.

10 Las composiciones orales de la presente memoria son útiles para la aplicación tópica, especialmente para la aplicación tópica en la boca. Es decir, la composición de la presente invención es una composición para usar en el cuidado bucal, por lo que es una composición oral; por "composición oral" se entiende en la presente memoria un producto que durante el uso habitual no es intencionadamente ingerido para los fines de administración sistémica de agentes terapéuticos, sino que se retiene en la cavidad oral durante un tiempo suficiente para entrar en contacto con las superficies dentales o tejidos bucales para los propósitos previstos, p. ej., inhibir, reducir y/o evitar gingivitis, sensibilidad, erosión, mal aliento, formación de cavidades, formación/acumulación de placa y/o sarro y/o fortalecimiento de dientes, refrescado del aliento, o blanqueamiento y/o blanqueo de los dientes. Entre los ejemplos de composiciones orales figuran dentífrico, gel dental, gel subgingival, enjuague bucal, *mousse*, espuma, pulverizador bucal, gominola, pastilla masticable, goma de mascar, recubrimientos de tiras dentales, recubrimientos de hilo dental, recubrimientos de tira soluble refrescante del aliento, o productos adhesivos o para el cuidado de dentaduras postizas. La composición para el cuidado bucal también puede incorporarse sobre tiras o películas para su aplicación o unión directa a la superficie oral.

25 El término "dentífrico", en la presente memoria, incluye formulaciones en pasta para dientes o subgingivales, gel o líquido, salvo que se indique lo contrario. La composición dentífrica puede ser una composición monofase o puede ser una combinación de dos o más composiciones dentífricas separadas. La composición dentífrica puede presentar cualquier forma deseada como, por ejemplo, con rayas profundas, con rayas superficiales, con múltiples capas, con gel alrededor de la pasta, o cualquier combinación de las mismas. Cada composición dentífrica de un dentífrico que comprende dos o más composiciones dentífricas separadas puede estar contenida en un compartimento físicamente separado de un dispensador para poder ser dispensadas una al lado de la otra.

30 Las composiciones orales descritas en la presente memoria son composiciones multifase, que comprenden preferiblemente una emulsión agua/aceite. Las composiciones orales descritas en la presente memoria son preferiblemente emulsiones agua/aceite, es decir, las composiciones están en forma de una emulsión que comprende una fase acuosa y una fase hidrófoba, en donde la fase hidrófoba es la fase continua, y la fase acuosa comprende al menos una sustancia activa para el cuidado bucal, tal como una sustancia activa contra la gingivitis, una sustancia activa contra la sensibilidad, una sustancia activa contra la erosión, una sustancia activa para la reducción del mal aliento, una sustancia activa contra la caries, una sustancia activa contra la placa y/o el sarro, una sustancia activa fortalecedora de los dientes, una sustancia activa que refresca el aliento, una sustancia activa de blanqueamiento y/o blanqueo de los dientes o una combinación de estos.

40 El término "inmiscible", como se utiliza en la presente memoria, significa que menos de 1 parte en peso de la sustancia se disuelve en 99 partes en peso de una segunda sustancia.

45 El término "fase", como se utiliza en la presente memoria significa una región o regiones físicamente diferenciables, que pueden ser continuas o discontinuas, con una o más propiedades que son diferentes de otra fase. Son ejemplos no limitativos de propiedades que pueden ser diferentes entre fases la composición, viscosidad, solubilidad, hidrofobicidad, hidrofiliidad, y miscibilidad.

50 El término "composición multifase" como se utiliza en la presente memoria comprende una mezcla de dos o más fases que son inmiscibles entre sí. Las fases pueden ser continuas, discontinuas, o combinaciones de las mismas. Entre los ejemplos de composiciones multifase figuran emulsiones, especialmente emulsiones agua/aceite. Entre los ejemplos de composiciones multifase figuran, además, emulsiones aceite/agua, emulsiones agua/aceite/agua y emulsiones aceite/agua/aceite. Entre los ejemplos de composiciones multifase también figuran composiciones en las que las fases son multicontinuas, incluidas bicontinuas, laminar, a modo de rayas, jaspeadas, a modo de cintas, en espiral, y combinaciones de las mismas.

55 El término "emulsión" como se entiende en la presente memoria es un ejemplo de una composición multifase en donde 1) al menos una de las fases es discontinua y 2) al menos una de las fases es continua. Entre los ejemplos de emulsiones figuran gotículas de agua dispersadas en aceite. En este ejemplo, el agua y el aceite serían inmiscibles entre sí, el agua sería la fase discontinua y el aceite sería la fase continua.

60 El término "emulsión agua/aceite" tal como se entiende en la presente memoria es un ejemplo de una emulsión en donde 1) la fase discontinua es acuosa, y 2) la fase continua es hidrófoba.

65 Como se entiende en la presente memoria, el término "fase acuosa" es al menos una fase que comprende agua y un principio activo, y es inmiscible en la fase hidrófoba. En determinadas realizaciones, cada región de la fase acuosa contiene al menos 1 % del principio activo en peso de la fase acuosa. De forma opcional la fase acuosa

- 5 puede también comprender ingredientes que son solubles en agua, miscibles en agua, o combinaciones de los mismos, tales como, por ejemplo, disolventes solubles en agua, alcoholes, polietilenglicol, carbopol, etc., o mezclas de los mismos. En cambio, si en algunas realizaciones se añaden cargas inmiscibles a la fase acuosa, el porcentaje de la fase acuosa en la composición se calcula excluyendo la carga inmisible. La concentración máxima del principio activo en la fase acuosa puede estar limitada por la solubilidad máxima del principio activo individual en agua. Por ejemplo, el fluoruro de sodio podría tener una concentración máxima de aproximadamente 4 % y el fluoruro estano de sodio una concentración máxima de aproximadamente 35 %. El monofluorofosfato de sodio (MFP) podría tener una concentración máxima de aproximadamente 25 % en peso de la fase acuosa.
- 10 El término “fase hidrófoba” como se entiende en la presente memoria significa todos los componentes de la composición que son inmiscibles con la fase acuosa. De forma opcional, la fase hidrófoba puede también comprender ingredientes que son solubles, miscibles, o combinaciones de los mismos, en la fase hidrófoba, tales como, por ejemplo, solventes hidrocarbonados disueltos en la fase hidrófoba, polietileno disuelto en la fase hidrófoba, cera microcristalina disuelta en la fase hidrófoba, o mezclas de los mismos.
- 15 El término “soporte de suministro” en la presente memoria comprende un material o un dispositivo que se utiliza para mantener la composición oral contra la superficie dental. Los soportes de suministro pueden ser tiras o bandejas dentales.
- 20 El término “tira” como se utiliza en la presente memoria comprende un material 1) cuya longitud de dimensión más larga es generalmente mayor que su anchura y 2) cuya anchura es generalmente mayor que su espesor. Las tiras pueden ser rectangulares, arqueadas, curvadas, semicirculares, con esquinas redondeadas, con hendiduras cortadas en ellas, con muescas cortadas en ellas, dobladas en formas tridimensionales, o combinaciones de las mismas. Las tiras pueden ser sólidas, semisólidas, texturizadas, moldeables, flexibles, deformables, permanentemente deformables, o combinaciones de las mismas. Las tiras pueden estar hechas de láminas de plástico, incluidas láminas de polietileno o de cera. Los ejemplos de tiras incluyen una pieza de polietileno de aproximadamente 66 mm de longitud, 15 mm de ancho y 0,0178 mm de espesor. Los ejemplos de tiras permanentemente deformables incluyen una pieza de lámina de cera de aproximadamente 66 mm de longitud, 15 mm de anchura y 0,4 mm de espesor.
- 25 La expresión “cantidad segura y eficaz” en la presente memoria significa una cantidad de un componente lo suficientemente elevada como para modificar significativamente (positivamente) la condición que debe ser tratada o producir el resultado blanqueador deseado pero lo suficientemente baja como para evitar efectos adversos graves (con una relación beneficio/riesgo razonable) dentro del ámbito del buen juicio médico/dental. La cantidad segura y eficaz de un componente variará con la afección tratada en cada caso, la edad y la condición física del paciente tratado, la gravedad de la afección, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concomitante, la forma específica empleada, y el vehículo en concreto desde el que se aplica el componente.
- 30 Por “un período de tiempo suficiente para conseguir un beneficio” se entiende en la presente memoria que la composición oral se usa o es llevada por parte del participante o se pide al participante que utilice o lleve la composición oral durante más de aproximadamente 10 segundos, más de aproximadamente 1 minuto, más de aproximadamente 5 minutos, más de aproximadamente 10 minutos, especialmente de aproximadamente 1, 5, 10, o 15 minutos a aproximadamente 20, 30, 60, 120 minutos por aplicación o cualquier otro intervalo numérico más estrecho y que esté abarcado por dicho intervalo numérico más amplio, como si dichos intervalos numéricos más estrechos estuvieran todos expresamente escritos en la presente memoria; preferiblemente, de aproximadamente 2,5 minutos a aproximadamente 12 horas (p. ej., tratamiento durante la noche), o de aproximadamente 3 minutos a aproximadamente 180 minutos, más preferiblemente de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 60 minutos, más preferiblemente de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 60 minutos. Los tratamientos pueden aplicarse de aproximadamente 1, 2 o 3 veces al día a aproximadamente 4, 5, 6 o 7 veces al día. Los tratamientos se pueden aplicar durante de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, o de aproximadamente 7 días a aproximadamente 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 21, o 28 días o cualquier otro intervalo numérico que sea más estrecho y que esté abarcado por dicho intervalo numérico más amplio, como si dichos intervalos numéricos más estrechos estuvieran todos expresamente escritos en la presente memoria. Además, la duración del tratamiento para lograr el beneficio deseado, por ejemplo, el blanqueamiento dental, puede durar un período de tiempo específico, que puede repetirse si es necesario, por ejemplo, de aproximadamente un día a aproximadamente seis meses, especialmente de aproximadamente un día a aproximadamente 28 días, o de aproximadamente 7 a aproximadamente 28 días. La duración y la frecuencia de aplicación óptimos dependerán del efecto deseado, de la gravedad de la afección tratada, de la salud y edad del usuario y de otras consideraciones similares.
- 35 El término “dispensador”, en la presente memoria, significa cualquier bomba, tubo, o recipiente adecuado para dispensar composiciones orales.
- 60 Como se utiliza en la presente memoria, “cm” significa centímetros. Como se utiliza en la presente memoria, “mm” significa milímetros. Como se utiliza en la presente memoria, “µm” o “micrómetros” significa micrómetros.
- 65 El término “% en peso” como se utiliza en la presente memoria significa porcentaje en peso.

Salvo que se indique lo contrario, todos los porcentajes y relaciones utilizados en la presente memoria son en peso de composición oral total. Todos los porcentajes, relaciones y niveles de ingredientes citados en la presente memoria están basados en la cantidad real del ingrediente y no comprenden disolventes, cargas u otros materiales con los cuales se pueda combinar el ingrediente como un producto comercial, salvo que se indique lo contrario.

Por ejemplo, una composición oral que contiene 0,2857 % de una solución acuosa de peróxido de hidrógeno a 35 % (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y 99,7143 % de vaselina significaría que esta composición oral contiene 0,2857 % de una fase acuosa (especialmente la solución acuosa de 35 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), 99,7143 % de una fase hidrófoba (especialmente la vaselina) y 0,099995 % de una sustancia activa para el cuidado bucal (especialmente el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en la fase acuosa). Como otro ejemplo, una composición oral que contiene 1,2971 % de una solución acuosa de SnF<sub>2</sub> al 35 %, vaselina al 88,7029 % y sílice al 10 % dispersada en la vaselina significaría que esta composición oral contiene 1,2971 % de una fase acuosa (especialmente la solución acuosa de SnF<sub>2</sub> al 35 %), 98,7029 % de una fase hidrófoba (especialmente la vaselina y la sílice que son ambas inmiscibles con la fase acuosa), 0,454 % de una sustancia activa para el cuidado bucal (especialmente el SnF<sub>2</sub> en fase acuosa) y 10 % de una carga (especialmente la sílice) que es parte de la fase hidrófoba. Esto también significaría que esta composición tiene una relación de la concentración en porcentaje en peso del principio activo presente en la fase acuosa a la concentración neta en porcentaje en peso de principio activo presente en la composición oral total de 77 (a saber, 35 % dividido por 0,454 %). Como otro ejemplo más, una composición oral que contiene 0,2857 % de una solución acuosa de peróxido de hidrógeno a 35 % (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), 99,6143 % de vaselina y 0,1 % de partículas de siloxano reticulado dispersado en la fase acuosa, significaría que esta composición oral contiene 0,2857 % de una fase acuosa (especialmente la solución acuosa de 35 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 99,7143 % de una fase hidrófoba (especialmente la vaselina y las partículas de siloxano reticulado, que son ambas inmiscibles con la fase acuosa), 0,099995 % de una sustancia activa para el cuidado bucal (especialmente el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en la fase acuosa) y 0,1 % de una carga (especialmente las partículas de siloxano reticulado) que es parte de la fase hidrófoba. Esto también significaría que esta composición tiene una relación de la concentración en porcentaje en peso del principio activo presente en la fase acuosa a la concentración neta en porcentaje en peso de principio activo presente en la composición oral total de 350,02 (especialmente 35 % dividido por 0,099995 %).

Todas las mediciones a las que se hace referencia en la presente memoria se llevan a cabo a aproximadamente 22 °C (es decir, a temperatura ambiente) salvo que se indique lo contrario.

Como se utiliza en la presente memoria, la palabra “aproximadamente” significa +/- 10 por ciento.

Como se utiliza en la presente memoria, la palabra “o” cuando se utiliza como un conector de dos o más elementos, significa la inclusión de los elementos individualmente y en combinación; por ejemplo X o Y, significa X o Y o ambos.

Como se utiliza en la presente memoria, la palabra “comprenden”, y sus variantes, deben considerarse como no limitativas, de modo que la enumeración de elementos de una lista no es excluyente de otros elementos que pueden también ser útiles en los materiales, composiciones orales, dispositivos, y métodos de esta invención. Este término abarca los términos “que consiste en” y “que esencialmente consiste en”.

Como se utiliza en la presente memoria, la palabra “incluye”, y sus variantes, deben considerarse como no limitativas, de modo que la enumeración de elementos de una lista no es excluyente de otros elementos que pueden también ser útiles en los materiales, composiciones orales, dispositivos, y métodos de esta invención.

En la presente memoria, las palabras “preferido”, “preferiblemente” y variantes se refieren a las realizaciones de la invención que proporcionan determinadas ventajas, bajo determinadas circunstancias. No obstante, otras realizaciones también pueden ser preferidas en las mismas u otras circunstancias. Además, la enumeración de una o más realizaciones preferidas no implica que otras realizaciones no sean útiles y no se prevé que excluyan otras realizaciones del alcance de la invención.

Los “ingredientes activos y otros ingredientes” útiles en la presente memoria pueden clasificarse o describirse en la presente memoria en función de su ventaja terapéutica y/o cosmética o de su modo de acción o función presupuesto. Sin embargo, se debe entender que el ingrediente activo y otros ingredientes útiles en la presente memoria, en algunos casos, pueden proporcionar más de una ventaja cosmética y/o terapéutica o actuar u operar mediante más de un modo de acción. Por consiguiente, las clasificaciones de la presente memoria están hechas por comodidad de uso y no está previsto que se limiten a un ingrediente para la función o funciones especialmente descritas.

El término “dientes”, como se utiliza en la presente memoria, se refiere tanto a dientes naturales como a dientes artificiales o prótesis dentales, y debe considerarse que comprende un solo diente o varios dientes. El término “superficie dental”, como se utiliza en la presente memoria, se refiere por tanto a superficie(s) dental(es) natural(es), así como a superficie(s) dental(es) artificiales o superficie(s) de prótesis dentales.

La expresión “vehículo oralmente aceptable” comprende uno o más excipientes o diluyentes sólidos o líquidos compatibles que son adecuados para administración oral tópica. El término “compatible”, como se utiliza en la presente memoria, significa que los componentes de la composición oral pueden ser mezclados sin interactuar de manera que se reduzca sustancialmente la estabilidad y/o la eficacia de la composición oral.

La cita de cualquiera de las referencias no supone una admisión referente a ninguna determinación sobre su disponibilidad como estado de la técnica para la invención reivindicada.

5 Los componentes esenciales y opcionales de las presentes composiciones orales se describen en los siguientes párrafos:

Las realizaciones preferidas de la presente invención son composiciones orales en forma de emulsión, especialmente emulsión agua/aceite.

10 Composiciones orales en forma de composición multifase

Las composiciones orales descritas en la presente memoria son preferiblemente emulsiones agua/aceite.

15 La fase discontinua queda dispersada preferiblemente en la fase continua en forma de gotículas pequeñas. Las composiciones orales pueden ser microemulsiones y/o macroemulsiones. El diámetro de gotícula promedio en número puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,001  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 10.000  $\mu\text{m}$ , o de aproximadamente 0,01  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ , especialmente en el intervalo de aproximadamente 0,1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ , más especialmente en el intervalo de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ .

20 Los componentes de la composición oral se eligen para permitir la liberación del principio activo situado en la fase acuosa fácilmente desde la composición oral. La cantidad total de fase acuosa puede seleccionarse en función de la concentración de principio activo en la fase acuosa y la concentración neta deseada del principio activo en la composición. La cantidad máxima de fase acuosa es de 5 % en peso de la composición oral. Preferiblemente, la cantidad máxima de fase acuosa es de 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 % en peso de la composición oral

25 Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que cuando la presente invención, preferiblemente en forma de una emulsión agua/aceite, se pone en contacto con una superficie dental, la fase acuosa y los componentes de la fase acuosa pueden migrar a la superficie dental. Esto significa que el principio activo puede estar cubierto, protegido contra la influencia ambiental y estabilizado de este modo por la fase hidrófoba de la composición oral hasta el uso y potencialmente por la fase hidrófoba en forma de una película o capa durante el uso. De este modo, el efecto activo puede aplicarse a la superficie dental y la sustancia activa, p. ej., el principio activo puede estar potencialmente protegido contra el ambiente bucal durante el uso. De este modo, puede mejorarse y/o acelerarse la eficacia de, por ejemplo, una composición oral blanqueante.

30 Sin pretender imponer ninguna teoría, la presente invención puede mejorar el suministro del principio activo a la superficie dental y, por tanto, la efectividad gracias a la naturaleza en parte hidrófoba y en parte hidrófila de la composición oral. Debido a la fuerza impulsora resultante a partir de los mismos, el principio activo presente en la fase acuosa puede ser conducido hacia la superficie dental. De este modo, se pueden lograr una mayor eficacia del principio activo, aunque se utilicen niveles totales sorprendentemente bajos del principio activo. La presente invención, por lo tanto, a una determinada concentración neta, tal como 5 % en peso o menos de un principio activo, preferiblemente 1 % en peso o menos de un principio activo, proporciona un nivel sorprendentemente alto de eficacia, puede requerir menos aplicaciones para conseguir el mismo grado de efecto, o puede requerir una menor carga de gel para conseguir el mismo grado de efecto.

35 Además, la retención de la composición oral en las superficies dentales puede mejorarse, ya que la fase hidrófoba resiste la dilución de la saliva y las enzimas salivales que pueden descomponer el peróxido. Además, la fase hidrófoba no deshidrata los dientes creando un flujo hacia el exterior de agua creado por muchas composiciones hidrófilas que contienen adhesivos hidrófilos tales como ácido policarboxílico. Puesto que la fase hidrófoba no deshidrata los dientes, puede obtenerse un nivel sorprendentemente bajo de sensibilidad dental aun cuando se suministra un nivel sorprendentemente alto de eficacia.

40 Además, la proporción predominante de la fase hidrófoba puede proporcionar otras ventajas. Por ejemplo, la fase hidrófoba representa una matriz estable para ingredientes y compuestos que son solubles en la fase hidrófoba. Por ejemplo, muchos ingredientes saborizantes habitualmente utilizados en las composiciones orales son solubles en la fase hidrófoba. Esto significa que los ingredientes saborizantes pueden protegerse de cualquier influencia del principio activo en la composición oral. Además, durante el uso de la composición oral en la superficie dental, al menos parte de la fase hidrófoba puede estar situada - sin pretender imponer ninguna teoría - hacia los tejidos bucales blandos, tales como la mucosa, presentando de este modo los ingredientes que están presentes en la fase hidrófoba, tales como compuestos saborizantes, a la cavidad bucal. Además, la fase hidrófoba puede actuar de protección del principio activo frente a toda influencia de la cavidad oral, tal como la dilución causada por la saliva. El efecto protector también se puede aplicar a la(s) propia(s) superficie(s) dental(es), en donde la fase hidrófoba puede proporcionar mayor hidratación a las superficies dentales.

45 Las composiciones orales descritas en la presente memoria pueden estar en forma de líquido, líquido viscoso, gel, semisólido, sólido, líquido viscoelástico, gel viscoelástico, sol, sólido viscoelástico, sólido, o cualquier combinación de los mismos.

## Fase acuosa

- Las presentes composiciones orales además comprenden una cantidad segura y eficaz de una fase acuosa. Además, la fase acuosa de la presente composición oral incluye uno o más principios activos o ingredientes. La cantidad de la fase acuosa puede ser de aproximadamente 0,002 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,03 %, 0,04 %, 0,05 %, 0,06 %, 0,07 %, 0,08 %, 0,09 %, 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, o 1 % en peso de la composición oral a aproximadamente 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1,5 %, 1,4 %, 1,3 %, 1,2 %, 1,0 %, 0,9 %, 0,8 %, 0,7 %, 0,6 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 % o 0,1, o 0,01 % en peso de la composición oral, o cualquier otro intervalo numérico que sea más estrecho y que esté abarcado por dicho intervalo numérico más amplio, como si dichos intervalos numéricos más estrechos estuvieran todos expresamente escritos en la presente memoria. Preferiblemente, la composición oral comprende de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 %, preferiblemente de aproximadamente 0,8 % a aproximadamente 3 % en peso de la composición oral de la fase acuosa o cualquier otro intervalo numérico que sea más estrecho y que esté abarcado por dicho intervalo numérico más amplio, como si dichos intervalos numéricos más estrechos estuvieran todos expresamente escritos en la presente memoria. De forma alternativa, la cantidad de la fase acuosa puede ser inferior a aproximadamente 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1,5 %, 1,4 %, 1,3 %, 1,2 %, 1,0 %, 0,9 %, 0,8 %, 0,7 %, 0,6 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 % o 0,1 % en peso de la composición oral. En particular, la cantidad de la fase acuosa puede ser inferior a aproximadamente 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, o 0,9 % en peso de la composición oral.
- La fase acuosa puede comprender preferiblemente agua, polialquilenglicoles con pesos moleculares de aproximadamente 200 a aproximadamente 20.000, humectantes, y mezclas de los mismos. Los humectantes incluyen por lo general alcoholes polihidroxilados comestibles tales como glicerina, sorbitol, xilitol, butilenglicol, polietilenglicol y propilenglicol, y mezclas de los mismos. La fase acuosa puede comprender al menos aproximadamente 10 % en peso del agua de la fase acuosa, preferiblemente al menos aproximadamente 20 % en peso del agua de la fase acuosa y, más preferiblemente, la fase acuosa es agua combinada con un principio activo.

## Principio(s) activo(s)

- Las presentes composiciones orales comprenden una cantidad segura y eficaz de uno o más principio(s) activo(s), en donde la cantidad neta de cada principio activo es de 5 % en peso de la composición oral como máximo. Preferiblemente, el nivel de principio(s) activo(s) es inferior a 1 % en peso de la composición oral, en algunos casos inferior a 0,9 %, 0,8 %, 0,7 %, 0,6 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 % o 0,1 % en peso de la composición oral, preferiblemente de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,9 %, más preferiblemente de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 0,8 %, más preferiblemente de aproximadamente 0,3 % a aproximadamente 0,7 % en peso de la composición oral o cualquier otro intervalo numérico que sea más estrecho y que esté abarcado por dicho intervalo numérico más amplio, como si dichos intervalos numéricos más estrechos estuvieran todos expresamente escritos en la presente memoria.

- Preferiblemente, el nivel de principio(s) activo(s) es inferior a 0,1 % en peso de la composición oral, en algunos casos inferior a 0,09 %, 0,08 %, 0,07 %, 0,06 %, 0,05 %, 0,04 %, 0,03 %, 0,02 %, 0,01 %, o 0,001 % en peso de la composición oral, preferiblemente de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,099995 %, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,095 %, más preferiblemente de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,09 % en peso de la composición oral o cualquier otro intervalo numérico que sea más estrecho y que esté abarcado por dicho intervalo numérico más amplio, como si dichos intervalos numéricos más estrechos estuvieran todos expresamente escritos en la presente memoria. Sorprendentemente, el o los principios activos es significativamente eficaz cuando se utiliza incluso a niveles bajos en las composiciones multifase según se describe en la presente memoria, preferiblemente en forma de emulsiones agua/aceite.

- El o los principios activos de las composiciones orales de la presente invención están presentes en la fase acuosa de aproximadamente 1 %, 2 %, 4 %, 5 %, 8,75 %, 10 %, 15 %, 17,5 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 % o 45 % a aproximadamente 80 %, 60 %, 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 17,5 %, 15 %, 10 %, 8,75 % o 5 % en peso de la fase acuosa o cualquier otro intervalo numérico que sea más estrecho y que esté abarcado por dicho intervalo numérico más amplio, como si dichos intervalos numéricos más estrechos estuvieran expresamente escritos en la presente memoria. Preferiblemente, la composición oral comprende principio(s) activo(s), en la fase acuosa de aproximadamente 2 %, 4 %, 8,75 %, 10 %, 15 %, 17,5 %, 20 %, 25 % o 30 % a aproximadamente 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 17,5 %, 15 % o 10 % en peso de la fase acuosa, más preferiblemente la composición oral comprende principio(s) activo(s) en la fase acuosa de aproximadamente 2 %, 4 %, 17,5 %, 20 %, 25 % o 30 % a aproximadamente 35 %, 30 %, 25 % o 20 % en peso de la fase acuosa o cualquier otro intervalo numérico que sea más estrecho y que esté abarcado por dicho intervalo numérico más amplio, como si dichos intervalos numéricos más estrechos estuvieran expresamente escritos en la presente memoria.

## Principio(s) activo(s)

- La composición oral de la presente invención comprende una cantidad segura y eficaz como se ha descrito anteriormente de uno o más principio(s) activo(s) para el cuidado bucal tal como cualquier material que se considere generalmente seguro para usar en la cavidad oral y que proporcione cambios en el aspecto y/o la salud global de la cavidad oral. Los principio(s) activo(s) para el cuidado bucal adecuados incluyen uno o más de agente(s) anticáculos, fuente de ion fluoruro, agente(s) antimicrobiano(s), agente(s) desensibilizante(s) de la



dentina, agente(s) anestésico(s), agente(s) antifúngico(s), agente(s) antiinflamatorio(s), antagonista(s) H-2 selectivos, agente(s) anticaries, nutriente(s), y mezclas de estos. La sustancia activa para el cuidado bucal adicional puede contener una sustancia a un nivel dentro de la limitación dada tal que, cuando se usa directamente, se favorece el beneficio buscado por el usuario, sin perjuicio para la superficie oral a la que se aplica. Ejemplos de las condiciones orales a las que hacen frente estos principio(s) activo(s) incluyen, aunque no de forma limitativa, el aspecto y los cambios estructurales en los dientes, tal como el fortalecimiento de los dientes, blanqueamiento, blanqueo de las manchas, eliminación de las manchas, eliminación de la placa, eliminación del sarro, disminución y/o prevención de la sensibilidad, inhibición, disminución y/o prevención de la gingivitis, prevención y tratamiento de cavidades, encías inflamadas y sangrantes, heridas en la mucosa, lesiones, úlceras, úlceras aftosas, herpes labial, abscesos dentales y la eliminación o prevención del mal olor de boca resultante de las condiciones anteriores y otras causas, como la proliferación microbiana.

Los agente(s) anticaries pueden utilizarse como principio(s) activo(s) en la presente composición oral. Los agente(s) anticaries se pueden seleccionar del grupo que consiste en xilitol, fuente(s) de ion fluoruro que proporciona(n) iones fluoruro libres, y mezclas de estos. Una fuente de ion fluoruro adecuada puede seleccionarse del grupo que consiste en fluoruro de sodio, fluoruro estannoso, fluoruro de indio, fluoruros orgánicos tales como fluoruros de amina, y monofluorofosfato sódico, en donde el fluoruro de sodio es preferido. Preferiblemente, las composiciones orales instantáneas proporcionan de aproximadamente 50 ppm a 10.000 ppm, más preferiblemente de aproximadamente 100 a 3000 ppm, de iones fluoruro en las composiciones orales.

De forma adicional o alternativa, los agentes antiplacas antimicrobianos se pueden utilizar como principio(s) activo(s) en las presentes composiciones orales. Dichos agentes pueden incluir, aunque no de forma limitativa, triclosán, 5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)-fenol, como se describe en el Merck Index (Índice Merck), 11<sup>a</sup> ed. (1989), p. 1529 (entrada n.º 9573), en US-3.506.720, y en la solicitud de patente europea n.º 0.251.591; clorhexidina (Merck Index, n.º 2090), alexidina (Merck Index, n.º 222); hexetidina (Merck Index, n.º 4624); sanguinarina (Merck Index, n.º 8320); cloruro de benzalconio (Merck Index, n.º 1066); salicilanilida (Merck Index, n.º 8299); bromuro de domifeno (Merck Index, n.º 3411); cetylpyridinium chloride (cloruro de cetilpiridinio - CPC) (Merck Index, n.º 2024); tetradecylpyridinium chloride (cloruro de tetradecilpiridinio - TPC); N-tetradecyl-4-ethylpyridinium chloride (cloruro de N-tetradecil-4-etilpiridinio - TDEPC); octenidina; delmopinol, octapinol y otros derivados de piperidino; De forma adicional o alternativa, puede haber presentes cantidades antimicrobianas eficaces de aceites esenciales y combinaciones de los mismos, por ejemplo citral, geranial, y combinaciones de mentol, eucaliptol, timol y salicilato de metilo; metales antimicrobianos y sales de los mismos, por ejemplo aquellos que proporcionan iones cinc, iones estannoso, iones cobre, y/o mezclas de los mismos; bisbiguanidas, o compuestos fenólicos; antibióticos tales como augmentina, amoxicilina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina y metronidazol; y análogos y sales de los agentes antiplaca antimicrobianos anteriormente indicados y/o agentes antifúngicos, tales como los utilizados para el tratamiento de *candida albicans*.

De forma adicional o alternativa, los agentes antiinflamatorios pueden estar presentes en las composiciones orales descritas en la presente memoria. Estos agentes pueden incluir, aunque no de forma limitativa, agentes antiinflamatorios no esteroideos tales como aspirina, ketorolaco, flurbiprofeno, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, aspirina, ketoprofeno, piroxicam y ácido meclufenámico, inhibidores de la COX-2 tales como valdecoxib, celecoxib y rofecoxib, y mezclas de estos.

De forma adicional o alternativa, el principio activo puede ser un agente anticálculos. Los agente(s) anticálculos pueden estar preferiblemente combinados con agentes blanqueantes. El agente anticálculos es compatible con los demás componentes de la composición oral, incluyendo, aunque no de forma limitativa, el agente blanqueante, si se combina. El agente anticálculos se puede seleccionar del grupo que consiste en polifosfatos y sales de los mismos; ácido poliamino propano sulfónico (AMPS) y sales del mismo; poliolefin sulfonatos y sales de los mismos; polivinil fosfatos y sales de los mismos; poliolefin fosfatos y sales de los mismos; difosfonatos y sales de los mismos; ácido fosfonoalcano carboxílico y sales del mismo; polifosfonatos y sales de los mismos; polivinil fosfonatos y sales de los mismos; poliolefin fosfonatos y sales de los mismos; polipéptidos; y mezclas de los mismos, en donde las sales mencionadas son habitualmente sales de metales alcalinos. Si está presente, el agente anticálculos se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en polifosfatos y sales de los mismos; difosfonatos y sales de los mismos; y mezclas de los mismos, más preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en pirofosfato, polifosfato, y mezclas de los mismos. Son especialmente preferidos los agentes anticálculos en la presente composición oral que también muestran un efecto estabilizante para otras sustancias activas para el cuidado bucal, p. ej., los agentes blanqueantes, tales como pirofosfatos, polifosfatos, polifosfonatos y mezclas de estos.

Por ejemplo, el agente anticálculos puede ser un polifosfato. Generalmente se entiende que un polifosfato comprende dos o más moléculas de fosfato dispuestas principalmente en una configuración lineal, aunque pueden estar presentes algunos derivados cíclicos. Los polifosfatos lineales corresponden a  $(X PO_3)_n$  donde n es de aproximadamente 2 a aproximadamente 125, en donde preferiblemente n es mayor de 4, y X es por ejemplo sodio, potasio, etc. Para  $(X PO_3)_n$  cuando n es al menos 3, los polifosfatos son de tipo vítreo. Los contraiones para estos fosfatos pueden ser metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio, alcanolamonio C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> y mezclas de sales. Los polifosfatos se utilizan generalmente en forma de sus sales de metales alcalinos solubles en agua neutralizadas de forma total o parcial como, por ejemplo, sales de potasio, sodio y amonio y mezclas de las mismas. Las sales de polifosfato inorgánicas incluyen tripolifosfato de metal alcalino (p. ej., sodio), tetrapolifosfato, diácido de dialquilmetal

(p. ej., disodio), monoácido de trialquilmetal (p. ej., trisodio), hidrógeno fosfato de potasio, hidrógeno fosfato de sodio, hexametáfosfato de metal alcalino (p. ej., sodio), y mezclas de las mismas. Los polifosfatos mayores que el tetrapolifosfato son habitualmente materiales vítreos amorfos, tales como los fabricados por FMC Corporation, que se conocen comercialmente como Sodaphos (n≈6), Hexaphos (n≈13), Glass H (n≈21), y mezclas de estos.

Las sales pirofosfato útiles en las presentes composiciones orales incluyen pirofosfatos de metal alcalino, pirofosfatos monopotásicos, dipotásicos y tripotásicos o monosódicos, disódicos y trisódicos, sales pirofosfato de metales dialcalinos, sales pirofosfato de metales tetraalcalinos y mezclas de los mismos. Por ejemplo, la sal de pirofosfato se selecciona del grupo que consiste en pirofosfato trisódico, pirofosfato disódico dihidrogenado ( $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ ), pirofosfato dipotásico, pirofosfato tetrasódico ( $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ ), pirofosfato tetrapotásico ( $\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$ ), y mezclas de los mismos, en donde el pirofosfato tetrasódico es preferido. El pirofosfato tetrasódico puede ser la forma de sal anhidra o la forma decahidratada o cualquier otra variante estable en forma sólida en las presentes composiciones orales. La sal está en su forma de partículas sólidas, que puede ser su estado cristalino y/o amorfo, teniendo las partículas de la sal preferiblemente un tamaño lo suficientemente pequeño como para ser estéticamente aceptables y fácilmente solubles durante el uso.

Las fuentes de fosfato incluidas, aunque no de forma limitativa, polifosfatos y pirofosfatos, se describen en mayor detalle en Kirk & Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, Cuarta edición, Volumen 18, Wiley-Interscience Publishers (1996), páginas 685-707.

Los poliolefinfosfonatos incluyen aquellos en donde el grupo olefina contiene 2 o más átomos de carbono. Los polivinilfosfonatos incluyen el ácido polivinilfosfónico. Difosfonatos y sales de los mismos incluyen ácidos azocicloalcano-2,2-difosfónicos y sales de los mismos, iones de ácidos azocicloalcano-2,2-difosfónicos y sales de los mismos (como en los casos en que el resto alcano tiene cinco, seis o siete átomos de carbono, en los que el átomo de nitrógeno no está sustituido o lleva un sustituyente alquilo inferior, p. ej., metilo), ácido azaciclohexano-2,2-difosfónico, ácido azaciclopentano-2,2-difosfónico, ácido N-metil-azaciclopentano-2,3-difosfónico, EHDP (ácido etanohidroxi-1,1-difosfónico), AHP (ácido azacicloheptano-2,2-difosfónico, también conocido como ácido 1-azocicloheptiliden-2,2-difosfónico), etano-1-amino-1,1-difosfonato, diclorometano-difosfonato, etc. El ácido fosfonoalcano carboxílico o sus sales de metal alcalino incluyen PPTA (ácido fosfonopropano tricarboxílico), PBTA (ácido fosfonobutano-1,2,4-tricarboxílico), cada uno de ellos como ácido o sales de metal alcalino.

Los principios activos adecuados pueden también incluir agentes que proporcionan efectos de blanqueamiento, efectos de blanqueamiento de manchas, efectos de eliminación de manchas, efectos de cambio de color de manchas o cualquier otro efecto, que cambie, especialmente que haga más luminoso, el color de los dientes. Por ejemplo, los agentes blanqueantes pueden comprender una fuente de radicales peróxido. Además, los agentes blanqueantes pueden incluir peróxidos, cloritos de metal, hipocloritos de metal, perboratos, percarbonatos, peroxiácidos, persulfatos, compuestos que forman los compuestos anteriores in situ, y combinaciones de los mismos. Entre los ejemplos de compuestos de peróxido adecuados figuran peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), peróxido de urea, peróxido de calcio, peróxido de carbamida y mezclas de los mismos. Un agente blanqueante preferido es peróxido de hidrógeno. Entre los ejemplos de cloritos de metal adecuados figuran clorito de calcio, clorito de bario, clorito de magnesio, clorito de litio, clorito de sodio, clorito de potasio y mezclas de los mismos. Los agentes blanqueantes adicionales también incluyen hipoclorito y dióxido de cloro. El material de partida del agente blanqueante puede ser un material sólido o ya estar disuelto en una solución acuosa. Si se utiliza material sólido, el agente blanqueante se disuelve en la fase acuosa de la composición oral según se describe en la presente memoria. Si se utiliza material acuoso, la sustancia activa se mezcla con la fase acuosa de la composición oral.

Los agentes blanqueantes pueden estabilizarse contra la degradación debido al efecto protector de la fase hidrófoba. En la composición oral de la presente invención al menos aproximadamente 10 % del agente blanqueante, p. ej., el peróxido de hidrógeno comprendido en la composición oral, puede estar presente después de 180 días de almacenamiento a 30 °C, cuando la composición oral está cubierta bloqueando la exposición a la luz. Especialmente, al menos aproximadamente 25 % del peróxido de hidrógeno, más especialmente al menos aproximadamente 50 % del peróxido de hidrógeno, más especialmente aún al menos aproximadamente 75 % del peróxido de hidrógeno puede estar presente después de 180 días de almacenamiento de la composición oral a 30 °C, cuando la composición oral está protegida de la exposición a la luz.

Si las composiciones orales de la presente invención comprenden un agente blanqueante como principio activo, también puede estar presente un agente estabilizante. El agente blanqueante puede estabilizarse adicionalmente contra la degradación por parte de la composición oral. Por lo tanto, se pueden añadir agentes estabilizantes a la fase acuosa de la presente composición oral. Especialmente, si se utiliza peróxido de hidrógeno, pueden añadirse agentes estabilizadores. Los agentes estabilizadores adecuados son, por ejemplo, ácido orto-fosfórico, fosfato(s), tales como hidrogenofosfato sódico, pirofosfato(s), organofosfonato(s), ácido etilendiaminotetraacético, ácido etilendiamino-N,N'-diacético, ácido etilendiamino-N,N'-disuccínico, estannato potásico, estannato sódico, sales de estaño, sales de cinc, ácido salicílico, ácido 1-hidroxietiliden-1,1-difosfónico, y una combinación de los mismos. En particular, se pueden usar estabilizadores que muestran efectos adicionales para el cuidado bucal, tales como efecto antisarro, producido por pirofosfato(s) u organofosfonato(s). De forma opcional, el agente estabilizador del agente blanqueante está presente en la composición oral de la presente invención en una cantidad de aproximadamente 0,000001 %, 0,000001 %, o 0,00001 %, a aproximadamente 0,00001 %, 0,0001 %, o 0,01 %, en peso de la composición oral, o cualquier otro intervalo numérico que sea más estrecho y que esté abarcado por dicho intervalo numérico más amplio, como si dichos intervalos numéricos más

estrechos estuvieran todos expresamente escritos en la presente memoria. De forma opcional, el agente estabilizador del agente blanqueante está presente en la composición oral de la presente invención en una cantidad de aproximadamente 0,0001 %, o 0,01 % a aproximadamente 0,01 %, 0,1 % o aproximadamente 1 %, en peso de la composición oral, o cualquier otro intervalo numérico que sea más estrecho y que esté abarcado por dicho intervalo numérico más amplio, como si dichos intervalos numéricos más estrechos estuvieran todos expresamente escritos en la presente memoria.

Un agente estabilizador también puede ser un quelante o puede incluir quelantes. El quelante puede ser un quelante de cobre, hierro y/o manganeso, o una mezcla de los mismos. Los quelantes adecuados pueden seleccionarse de: dietilenti-  
 10 triamino-pentaacetato, ácido dietilenti-triamino-penta(metilenfosfónico), ácido etilendiamino-N'-disuccínico, etilendiamino-tetraacetato, ácido etilendiamino tetra(metilenfosfónico), ácido hidroxietano di(metilenfosfónico), y cualquier combinación de los mismos. Un quelante adecuado puede seleccionarse de ácido etilendiamino-N'-disuccínico (EDDS), ácido hidroxietano difosfónico (HEDP) o mezclas de los mismos. El estabilizador puede comprender ácido etilendiamino-N'-disuccínico, o sales del mismo. El ácido etilendiamino-N'-disuccínico puede estar en la forma enantiomérica S,S. El estabilizador puede comprender sal disódica del ácido 4,5-dihidroxi-m-bencenodisulfónico, ácido glutámico-N,N-diacético (GLDA) y/o sales del mismo, 2-hidroxipiridina-1-óxido, Trilon PTM comercializado por BASF, Ludwigshafen, Alemania. Los  
 15 quelantes adecuados también pueden ser inhibidores del crecimiento de cristales de carbonato cálcico. Los inhibidores del crecimiento de cristales de carbonato cálcico adecuados pueden seleccionarse del grupo que consiste en: ácido 1-hidroxietanodifosfónico (HEDP) y sales de los mismos; ácido N,N-dicarboximetil-2-aminopentano-1,5-dioico y sales de los mismos; ácido 2-fosfonobutan-1,2,4-tricarboxílico y sales de los mismos; y cualquier combinación de los mismos.

Un estabilizador puede comprender un inhibidor del crecimiento de cristal de carbonato de calcio, tal como ácido 1-hidroxietanodifosfónico (HEDP) y sales del mismo; ácido N,N-dicarboximetil-2-aminopentano-1,5-dioico y sales de los mismos; ácido 2-fosfonobutan-1,2,4-tricarboxílico y sales de los mismos; y cualquier combinación de los mismos.

Un estabilizador puede comprender un quelante de tipo hidroxamato. Por «hidroxamato» queremos decir en la presente memoria ácido hidroxámico o la sal correspondiente. Un quelante de tipo hidroxamato preferido es el ácido hidroxámico (Axis House RK 853).

De forma adicional o alternativamente, pueden utilizarse agentes refrescantes, agentes desensibilizantes y agentes insensibilizantes como principios activos en las composiciones orales de la presente invención. Los refrigerantes, agentes desensibilizantes y agentes insensibilizantes pueden disminuir las posibles percepciones negativas, tales como hormigueo, quemazón, etc. El refrigerante puede ser uno cualquiera de una amplia variedad de materiales. Entre estos materiales se incluyen carboxamidas, mentol, cetales, dioles y mezclas de los mismos. Los agentes refrescantes opcionales en las presentes composiciones orales pueden ser los agentes de carboxamida paramentano tales como N-etil-p-mentano-3-carboxamida (conocida como "WS-3"), N,2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida (conocida como "WS-23"), mentol, 3-1-mentoxipropano-1,2-diol (conocido como TK-10), mentona glicerol acetal (conocido como MGA), lactato de mentilo (conocido como Frescolat®), y mezclas de los mismos. Los términos "mentol" y "mentilo" en la presente memoria incluyen isómeros dextrógiros y levógiros de estos componentes y mezclas racémicas de los mismos. El agente desensibilizante o calmante del dolor puede incluir, aunque no de forma limitativa, cloruro de estroncio, nitrato potásico, hierbas naturales tales como nuez de agalla, asarum, cubeba, galangal, scutellaria, liangmianzhen, baizhi, etc. Los agentes insensibilizantes incluyen benzocaína, lidocaína, aceite de clavo de olor y etanol.

De forma adicional o alternativa, los nutrientes, tales como los minerales, pueden mejorar los dientes y la superficie dental y, por tanto, se pueden incluir como principios activos dentro de las composiciones orales descritas en la presente memoria. Son minerales adecuados, p. ej., calcio, fósforo, fluoruro, cinc, manganeso, potasio y mezclas de los mismos. Estos minerales se describen, p. ej., en Drug Facts and Comparisons (hoja informativa del servicio de información farmacológica), Wolters Kluwer Company, St. Louis, Mo. EE. UU., ©1997, págs. 10-17.

#### Relación de las concentraciones de los principio(s) activo(s)

Las composiciones orales de la presente invención proporcionan una alta relación de concentración en porcentaje en peso de principio activo presente en la fase acuosa a la concentración neta en porcentaje en peso de principio activo presente en la composición oral total, puesto que tienen una concentración alta en porcentaje en peso de principio activo presente en la fase acuosa combinada con una concentración relativamente baja en porcentaje en principio activo presente en la composición oral general. En otras palabras, la cantidad de fase acuosa es muy pequeña en la composición total y, por lo tanto, incluso una concentración alta de principio activo en la fase acuosa resulta en una concentración baja del principio activo en la composición neta. Sin pretender imponer ninguna teoría, esta sorprendente combinación de parámetros aparentemente contradictorios en la presente invención suministra el principio activo a la superficie dental y la cavidad oral con una alta fuerza impulsora incluso cuando la concentración total o la cantidad neta del principio activo suministrado a la superficie dental y a la cavidad oral es baja. Por consiguiente, 1) la alta fuerza impulsora suministra una eficacia y/o velocidad de un nivel sorprendentemente alto, mientras que 2) la baja concentración total/neta o la baja cantidad neta de principio activo suministrado a la superficie dental puede ayudar a reducir los efectos secundarios.

La relación de la concentración en porcentaje en peso de principio activo presente en la fase acuosa a la concentración neta en porcentaje en peso de principio activo presente en la composición oral total depende del principio activo utilizado. Las relaciones adecuadas son de aproximadamente 50.000, 35.000, 20.000, 17.500, 10.000, 5000, 3500,

2000, 1750, 1160, 1000, 875, 700, 580, 500, 430, 400, 380, 350, 200, 175, 100, 50 o de 25 a aproximadamente 20, 25, 50, 100, 175, 200, 350, 380, 430, 400, 500, 580, 700, 875, 1000, 1160, 1750, 3500, 5000, 10.000, 17.500, 20.000, 35.000 o 50.000; preferiblemente, la relación de la concentración en porcentaje en peso de principio activo presente en la fase acuosa a la concentración neta en porcentaje de peso del principio activo presente en la composición oral total es de aproximadamente 10.000, 5000, 3500, 2000, 1750, 1160, 1000, 875, 700, 580, 500, 430, 400, 380, 350, 200, 175, 100, 50 o 25 a aproximadamente 10, 20, 25, 50, 100, 175, 200, 350, 380, 430, 400, 500, 580, 700, 875, 1000, 1160, 1750, 3500 o 5000, más preferiblemente, la relación de la concentración en porcentaje en peso de principio activo presente en la fase acuosa a la concentración neta en porcentaje de peso de PRINCIPIO ACTIVO presente en la composición oral total es de aproximadamente 1750, 1160, 1000, 875, 700, 580, 500, 430, 400, 380, 350, 200, 175, 100, 50 o 25 a aproximadamente 10, 20, 25, 50, 100, 175, 200, 350, 380, 430, 400, 500, 580, 700, 875, 1000 o 1160 o cualquier otro intervalo numérico que sea más estrecho y que esté abarcado por dicho intervalo numérico más amplio, como si dichos intervalos numéricos más estrechos estuvieran todos expresamente escritos en la presente memoria.

Más preferiblemente aún, la relación de la concentración en porcentaje en peso del principio activo presente en la fase acuosa con respecto a la concentración neta en porcentaje en peso del principio activo presente en la composición oral total puede ser al menos o más de aproximadamente 20, 25, 50, 100, 175, 200, 350, 380, 430, 400, 500, 580, 700, 875, 1000, 1160, 1750, 3500, 5000, 10.000, 17.500, 20.000, o 35.000, preferiblemente, la relación es al menos o más de aproximadamente 20, 25, 50, 100, 175, 200, 350, 380, 430, 400, 500, 580, 700, 875, 1000, 1160, o 1750, más preferiblemente, la relación puede ser de al menos o más de 50, 100, 175, 200, 350, 380, 430, 400, 500, 580, 700, 875, 1000, 1160, o 1750 y, más preferiblemente aún, la relación de la concentración neta en porcentaje en peso del principio activo presente en la fase acuosa a la concentración neta en porcentaje en peso de principio activo presente en la composición oral total es de al menos o más de aproximadamente 20, 25, 50, 100, 175, o 350.

#### Fase hidrófoba

Las presentes composiciones orales comprenden una cantidad segura y eficaz de una fase hidrófoba. En la composición oral, la fase hidrófoba está en proporción predominante con respecto a la fase acuosa. En la presente memoria "proporción predominante" significa que el porcentaje en peso de la composición oral de la fase hidrófoba está en exceso con respecto al porcentaje en peso de la composición oral de la fase acuosa.

Las presentes composiciones orales comprenden una cantidad segura y eficaz de una fase hidrófoba, en donde la fase hidrófoba constituye al menos aproximadamente 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,1 % o 99,5 % en peso de la composición oral. En particular, la fase hidrófoba puede constituir al menos aproximadamente 95 %, 99 %, 99,1 % o 99,5 % en peso de la composición oral. Preferiblemente, la fase hidrófoba puede constituir al menos aproximadamente 99,1 % o 99,5 % en peso de la composición oral, más preferiblemente la fase hidrófoba puede constituir al menos aproximadamente 99,5 % en peso de la composición oral.

La fase hidrófoba puede ser inerte o ser al menos parcialmente inerte y preferiblemente no interactúa o interactúa solo mínimamente con el principio activo y otros ingredientes opcionales, si están presentes en la composición oral.

Una fase hidrófoba adecuada para las composiciones orales según se describe en la presente memoria puede tener un coeficiente de reparto octanol/agua ( $\log P_{ow}$ ) superior a aproximadamente 2, 3, 4, o 5, preferiblemente superior a aproximadamente 5,5, más preferiblemente la fase hidrófoba muestra un  $P_{ow} >$  de aproximadamente 6 o cualquier otro intervalo numérico que sea más estrecho y que esté abarcado por dicho intervalo numérico más amplio, como si dichos intervalos numéricos más estrechos estuvieran todos expresamente escritos en la presente memoria.

El punto de fusión de goteo de una fase hidrófoba adecuada puede estar en el intervalo de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 70 °C, especialmente en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 65 °C, más especialmente en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C o cualquier otro intervalo numérico que sea más estrecho y que esté abarcado por dicho intervalo numérico más amplio, como si dichos intervalos numéricos más estrechos estuvieran todos expresamente escritos en la presente memoria como medidos según el método ASTM D127-08. Un valor de consistencia de penetración de cono de una fase hidrófoba utilizada en las presentes composiciones orales puede estar en el intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 300, especialmente en el intervalo de aproximadamente 150 a aproximadamente 250, más especialmente en el intervalo de aproximadamente 170 a aproximadamente 200 o cualquier otro intervalo numérico que sea más estrecho y que esté abarcado por dicho intervalo numérico más amplio, como si dichos intervalos numéricos más estrechos estuvieran todos expresamente escritos en la presente memoria como medidos según el método ASTM D937-07. Una densidad adecuada de la fase hidrófoba utilizada en las presentes composiciones orales está en el intervalo de aproximadamente 0,8 g/cm<sup>3</sup> a aproximadamente 1,0 g/cm<sup>3</sup>, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,85 g/cm<sup>3</sup> a aproximadamente 0,95 g/cm<sup>3</sup>, más preferiblemente aproximadamente 0,9 g/cm<sup>3</sup>, o cualquier otro intervalo numérico que sea más estrecho y que esté abarcado por dicho intervalo numérico más amplio, como si dichos intervalos numéricos más estrechos estuvieran todos expresamente escritos en la presente memoria.

Una fase hidrófoba adecuada es aceite no tóxico, especialmente aceite comestible no tóxico. Especialmente, la fase hidrófoba se selecciona del grupo que consiste en aceites comestibles no tóxicos, alcoholes grasos saturados o insaturados, hidrocarburos alifáticos, triglicéridos de cadena larga, ésteres grasos, y mezclas de los mismos. Además,

la fase hidrófoba también puede comprender siliconas, polisiloxanos y mezclas de los mismos. Preferiblemente, la fase hidrófoba se selecciona de aceite mineral, especialmente vaselina y mezclas de la misma, más preferiblemente vaselina. Ejemplos de vaselina incluyen Snow White Pet - C de Calumet Specialty Products (Indianapoli, IN), G-2191 de Sonneborn (Parsippany, NJ), G-2218 de Sonneborn, G-1958 de Sonneborn y mezclas de las mismas.

Los hidrocarburos alifáticos pueden contener de aproximadamente 10, 12, 14 o 16 a aproximadamente 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 36, 40 átomos de carbono, tales como decano, 2-etildecano, tetradecano, isotetradecano, hexadecano, eicosano, y mezclas de los mismos. Los triglicéridos de cadena larga incluyen aceites vegetales, aceites de pescado, grasas animales, aceites vegetales hidrogenados, aceites vegetales parcialmente hidrogenados, triglicéridos semisintéticos, triglicéridos sintéticos, y mezclas de los mismos. También se pueden utilizar aceites fraccionados, refinados o purificados de estos tipos. Entre los ejemplos específicos de aceites que contienen triglicéridos de cadena larga adecuados para usar en las composiciones orales de la presente invención figuran aceite de almendra; aceite de babasú; aceite de borraja; aceite de casis; aceite de canola; aceite de ricino; aceite de coco; aceite de maíz; aceite de algodón; aceite de emú; aceite de onagra; aceite de semilla de lino; aceite de pepitas de uva; aceite de cacahuete; aceite de semillas de mostaza; aceite de oliva; aceite de palma; aceite de almendra de palma; aceite de cacahuete; aceite de colza; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de hígado de tiburón; aceite de soja; aceite de girasol; aceite de ricino hidrogenado; aceite de coco hidrogenado; aceite de palma hidrogenado; aceite de soja hidrogenado; aceite vegetal hidrogenado; una mezcla de aceite de algodón hidrogenado y aceite de ricino hidrogenado; aceite de soja parcialmente hidrogenado; una mezcla de aceite de soja parcialmente hidrogenado y aceite de algodón parcialmente hidrogenado; trioleato de glicerilo; trilinoleato de glicerilo; trilinolenato de glicerilo; un aceite que contiene triglicérido de ácidos grasos poliinsaturados  $\Omega 3$ ; y mezclas de los mismos. Los aceites que contienen triglicéridos de cadena larga pueden seleccionarse, especialmente, del grupo que consiste en aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de ricino, aceite de linaza, aceite de colza, aceite de salvado de arroz, aceite de coco, aceite de ricino hidrogenado; aceite de soja parcialmente hidrogenado; trioleato de glicerilo; trilinoleato de glicerilo; un aceite que contiene triglicérido de ácidos grasos poliinsaturados  $\Omega 3$ ; y mezclas de los mismos.

Los alcoholes grasos saturados o insaturados adecuados tienen de aproximadamente 6 a aproximadamente 20 átomos de carbono, alcohol cetearílico, alcohol laurílico, y mezclas de los mismos. Por ejemplo, Lipowax (alcohol cetearílico y Cetearth-20) es suministrado y fabricado por Lipo Chemical.

Se puede encontrar información general sobre siliconas, incluidos fluidos, gomas y resinas de silicona, así como de fabricación de siliconas, en Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, volumen 15, segunda edición, págs. 204-308, John Wiley & Sons Inc. 1989 y Chemistry and Technology of Silicones, Walter Noll, Academic Press Inc, (Harcourt Brue Javanovich, Publishers, Nueva York), 1968, págs. 282-287 y 409-426.

La composición oral según se describe en la presente memoria puede comprender ingredientes adicionales que se pueden añadir de forma opcional y que se describirán más detalladamente a continuación. De forma opcional, las presentes composiciones orales pueden comprender algunos ingredientes especiales. De forma opcional, las composiciones orales de la presente descripción pueden comprender un emulsionante. Sorprendentemente, las composiciones multifase preferiblemente en forma de una emulsión agua/aceite pueden formarse incluso cuando no se utiliza emulsionante. Sorprendentemente, las composiciones multifase preferiblemente en forma de emulsión agua/aceite pueden formarse incluso cuando no se utiliza emulsionante. Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que la baja cantidad de fase acuosa, combinada con las propiedades reológicas, propiedades de flujo, temperatura de fusión de goteo, y/o consistencia de penetración de cono de la fase hidrófoba, y/o el proceso de preparación de la composición oral, puede ayudar a dispersar la fase acuosa en la fase hidrófoba y mantenerla dispersa sin utilizar un agente emulsionante. Por tanto, las presentes composiciones orales preferiblemente están prácticamente exentas de emulsionante. "Sustancialmente exento de un emulsionante" tal como se entiende en la presente memoria significa que la composición comprende menos de 0,001 % en peso de un emulsionante. Más preferiblemente, las presentes composiciones orales están exentas de emulsionante, es decir, no comprenden ningún emulsionante.

Además, la composición oral puede estar también sustancialmente exenta de ácidos y/o sustancialmente exenta de alcoholes, es decir, comprender menos de 0,001 % en peso de ácidos y/o alcoholes, preferiblemente no comprender ácidos ni alcoholes. Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que la disminución de la tensión superficial producida por el alcohol disminuiría el tiempo de retención de la fase acuosa en la superficie dental, disminuyendo de este modo la eficacia de las sustancias activas para el cuidado bucal. La presencia de ácidos podría estar en contradicción con el uso de las sustancias activas y/o puede producir efectos secundarios negativos en la superficie dental, tal como hipersensibilidad, etc. Por tanto, las presentes composiciones orales están prácticamente exentas de ácidos, prácticamente exentas de alcoholes o sustancialmente exentas de una mezcla de los mismos.

De forma opcional, la fase hidrófoba de la composición oral puede estar prácticamente exenta del(de los) principio(s) activo(s).

En determinadas realizaciones, las presentes composiciones pueden comprender de 0,001 % a 10 % de un emulsionante. Se puede utilizar cualquier emulsionante, siempre que el emulsionante seleccionado no sea tóxico para el usuario. En una realización el emulsionante (o una combinación de emulsionantes) favorece la formación de

una emulsión de agua/aceite. En una realización, las presentes composiciones pueden comprender de aproximadamente 0 a aproximadamente 0,1 %, o de 0,1 a 5 %, en otra realización de 0,1 a 3 % y, en otra realización, de 0,5 % a 1,5 % en peso de la composición oral, de emulsionante.

5 Los tipos de tensioactivos útiles como emulsionantes incluyen agentes emulsionantes no iónicos, aniónicos, catiónicos, anfóteros, sintéticos, y mezclas de los mismos. Muchos tensioactivos no iónicos y anfóteros adecuados se describen en la patente US-3.988.433; US-4.051.234, y muchos tensioactivos no iónicos adecuados se describen en la patente US-3.959.458.

10 En una realización, dado que se favorece una emulsión agua/aceite con emulsionantes más lipófilos, el emulsionante puede tener un valor de HLB de aproximadamente 1 a aproximadamente 10, o de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 o de aproximadamente 4 a aproximadamente 7, o de aproximadamente 4 a aproximadamente 6. De forma opcional, puede usarse un solo emulsionante o una combinación de emulsionantes, p. ej., una mezcla de dos o más emulsionantes, tal como una mezcla de dos o más emulsionantes no iónicos. A este respecto, un emulsionante que tiende a formar una emulsión agua/aceite y un emulsionante que forma una emulsión aceite/agua se pueden combinar para conseguir el HLB necesario para una emulsión agua/aceite. (Los valores de HLB se pueden sumar algebraicamente).

15 Otros emulsionantes útiles de forma opcional en la presente memoria incluyen agentes emulsionantes naturales tales como goma arábiga, gelatina, lecitina y colesterol; sólidos finamente divididos como arcillas coloidales, bentonita, veegum (aluminosilicato de magnesio; y agentes emulsionantes sintéticos tales como sales de ácidos grasos, sulfatos tales como trioleato de sorbitán, triestearato de sorbitán, diestearato de sacarosa, monoestearato de propilenglicol, monoestearato de glicerol, monolaurato de propilenglicol, monoestearato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, polioxietileno-4-lauril éter, laurilsulfato de sodio, sulfonatos tales como sulfosuccinato de dioctil sodio, ésteres de glicerilo, ésteres y éteres de polioxietilenglicol, monoestearato de dietilenglicol, diestearato de PEG 200, y ésteres de ácido graso de sorbitán, tal como monopalmitato de sorbitán, y sus derivados polioxietilenados, ésteres de polioxietilenglicol tales como el monoestearato, Polysorbate 80 (monoestearato de sorbitán etoxilado) (suministrado por Spectrum, etc.), y mezclas de los mismos.

20 Un emulsionante puede ser un tensioactivo que no es reactivo con el principio activo. Por ejemplo, los tensioactivos que no son reactivos con el principio activo no tienen grupos hidroxí, están exentos de grupos y enlaces de nitrógeno, están prácticamente exentos de metales, tales como Zn, etc.

25 El emulsionante puede ser un tensioactivo no iónico. Los tensioactivos no iónicos incluyen ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitano, p. ej., los materiales vendidos con la marca registrada Tween. El número que sigue a la parte "polioxietileno" en la siguiente sección se refiere al número total de grupos oxietileno  $-(CH_2CH_2O)-$  que se hallan en la molécula. El número que sigue a la parte "polisorbato" está relacionada con el tipo de ácido graso asociado con la parte de polioxietilensorbitano de la molécula. El monolaurato se indica con 20, el monopalmitato se indica con 40, el monoestearato con 60 y el monooleato con 80. Los ejemplos de dichos materiales son monolaurato de sorbitán polioxietilenado (20) (Tween 20), monopalmitato de sorbitán polioxietilenado (20) (Tween 40), monoestearato de sorbitán polioxietilenado (20) (Tween 60), monoestearato de sorbitán polioxietilenado (4) (Tween 61), triestearato de sorbitán polioxietilenado (20) (Tween 65), monooleato de sorbitán polioxietilenado (20) (Tween 80), monooleato de sorbitán polioxietilenado (5) (Tween 81), y trioleato de sorbitán polioxietilenado (20) (Tween 85), y mezclas de los mismos. Los ésteres de ácido graso polioxietilenados son también adecuados, y los ejemplos incluyen aquellos materiales vendidos con la marca registrada Myrj tales como estearato polioxietilenado (8) (Myrj 45) y estearato polioxietilenado (40) (Myrj 52), y mezclas de los mismos. Otros tensioactivos no iónicos incluyen polímeros en bloque de polioxipropileno polioxietilenado tales como poloxámeros y Pluronic.

30 Otro tipo de tensioactivos no iónicos para usar de forma opcional en la presente invención son éteres grasos polioxietilenados, p. ej., los materiales vendidos con la marca registrada Brij. Los ejemplos de dichos materiales son lauril éter polioxietilenado (4) (Brij 30), lauril éter polioxietilenado (23) (Brij 35), cetil éter polioxietilenado (2) (Brij 52), cetil éter polioxietilenado (10) (Brij 56), cetil éter polioxietilenado (20) (Brij 58), estearil éter polioxietilenado (2) (Brij 72), estearil éter polioxietilenado (10) (Brij 76), estearil éter polioxietilenado (20) (Brij 78), oleil éter polioxietilenado (2) (Brij 93), oleil éter polioxietilenado (10) y oleil éter polioxietilenado (20) (Brij 99), y mezclas de los mismos.

35 En una realización de la invención, una parte del tensioactivo no iónico se puede sustituir por un tensioactivo lipófilo, p. ej., ésteres de ácido graso de sorbitano, tales como los materiales comercializados con la marca registrada Arlacel. Los tensioactivos lipófilos adecuados incluyen monolaurato de sorbitán (Arlacel 20), monopalmitato de sorbitán (Arlacel 40), monoestearato de sorbitán (Arlacel 60), monooleato de sorbitán (Arlacel 80), sesquioleato de sorbitán (Arlacel 83), y trioleato de sorbitán (Arlacel 85), y mezclas de los mismos. De forma típica, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 90 % del nivel de tensioactivo no iónico se puede sustituir por un tensioactivo lipófilo, en otra realización de aproximadamente 25 % a aproximadamente 50 %. En una realización, el emulsionante puede ser Aerosol OT (dioctil sulfosuccinato de sodio) fabricado por Cytec.

40 Ingredientes adicionales de la composición oral

65 Agentes espesantes, modificadores de viscosidad y/o cargas en forma de partículas

- Las composiciones orales de la presente memoria de forma opcional comprenden una cantidad segura y eficaz de un agente espesante, modificador de viscosidad y/o cargas en forma de partículas. El agente espesante puede proporcionar además una reología aceptable de la composición oral. Un modificador de la viscosidad puede actuar además inhibiendo la precipitación y la separación de los componentes o controlando la precipitación de forma que facilite la redispersión, y pueda controlar las propiedades de control de flujo de la composición oral. Además, un agente espesante o modificador de la viscosidad puede facilitar el uso de las presentes composiciones orales con dispositivos de aplicaciones adecuados, tales como tiras, películas o bandejas dentales aumentando la retención sobre las superficies de los dispositivos de aplicación. Un agente espesante también puede servir en la presente memoria como adhesivo.
- 5
- 10 Cuando está presente de forma opcional, un agente espesante, modificador de la viscosidad, y/o carga en forma de partículas puede estar presente a un nivel de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 99 %, especialmente de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 50 %, más especialmente de aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 % y, aún más especialmente, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 %, en peso de la composición oral.
- 15 Los agentes espesantes adecuados, modificadores de la viscosidad, y/o cargas en forma de partículas que pueden utilizarse en la presente memoria incluyen arcillas organomodificadas, sílices, polímeros sintéticos tales como siloxanos reticulados, derivados de celulosa (p. ej., metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxi-propilmetilcelulosa, etc.), polímeros de carbómero (p. ej., copolímero u homopolímero de poli(ácido acrílico) reticulado y copolímeros de ácido acrílico reticulado con un polialquenoil poliéter), polimetacrilatos, gomas naturales y sintéticas, goma karaya, goma guar, gelatina, algina, alginato sódico, goma tragacanto, quitosano, polietileno, poli(óxido de etileno), polímeros de acrilamida, poli(ácido acrílico), poli(alcohol vinílico), poliaminas, compuestos policuaternarios, polímeros de óxido de etileno, polivinilpirrolidona, polímeros de poli(acrilamida) catiónicos, ceras, incluida cera de parafina y ceras microcristalinas, polietileno, sus derivados, sílice de pirólisis, y mezclas de estos, copolímeros de olefina, copolímeros hidrogenados de estireno-dieno, poliésteres de estireno, caucho, poli(cloruro de vinilo), nailon, fluorocarbono, prepolímero de poliuretano, poliestireno, polipropileno, resinas celulósicas, resinas acrílicas, elastómeros, poli(n-butil-viniléter), poli(estireno-co-anhídrido maleico), poli(fumarato de alquilo-co-acetato de vinilo), poliestireno alquilado, poli(t-butilestireno), o mezclas de los mismos.
- 20
- 25 Los ejemplos de polietileno incluyen A-C 1702 o A-C 6702 hechos por Honeywell Corp. (Morristown, NJ) con un valor de penetración de aproximadamente 98,5 y aproximadamente 90,0, respectivamente, según ASTM D-1321; polietileno de la serie Performalene de Baker Hughes; este incluye polietileno Performalene 400 de Baker Hughes Inc. (Houston, Texas). Ejemplos de cera microcristalina incluyen la serie Multiwax de Sonneborn (Parsippany, NJ Crompton (Witco); estas incluyen Multiwax 835, Multiwax 440, Multiwax 180 y mezclas de las mismas.
- 30
- 35 Ejemplos de polimetacrilatos incluyen, por ejemplo, poli(acrilato) cometacrilato, polimetacrilato coestireno o combinaciones de los mismos. Ejemplos de elastómeros incluyen, por ejemplo, estireno cobutadieno hidrogenado, estireno coisopreno hidrogenado, polímero de etileno-etileno-propileno, polímero de etileno-propileno, polímero de estireno-etileno-etileno-propileno-estireno, o combinaciones de los mismos. Un ejemplo de caucho incluye poliisopreno hidrogenado. Otros ejemplos de modificadores de la viscosidad pueden encontrarse en "Chemistry and Technology of Lubricants", Chapman y Hall (2ª ed. 1997).
- 40
- Los carbómeros adecuados ilustrativos comprenden la clase de homopolímeros de ácido acrílico reticulado con un alquiléter de pentaeritritol o un alquiléter de sacarosa. Los carbómeros son comercializados por B.F. Goodrich como la serie Carbopol®, tales como Carbopol 934, 940, 941, 956, y mezclas de los mismos. Los homopolímeros de poli(ácido acrílico) se han descrito, por ejemplo, en la patente US- 2.798.053. Otros ejemplos de homopolímeros que son útiles incluyen los polímeros Ultrez 10, ETD 2050, y 974P, comercializados por The B.F. Goodrich Company (Greenville, SC). Dichos polímeros son homopolímeros de monómeros carboxílicos insaturados polimerizables tales como ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido maleico, ácido itacónico, anhídrido maleico, y similares.
- 45
- 50 Agentes para el cuidado bucal adicionales opcionales
- De forma adicional o alternativa, las composiciones orales descritas en la presente memoria pueden comprender de forma opcional una cantidad segura y eficaz de un agente saborizante. Los agentes saborizantes adecuados incluyen aceite de gaultheria, aceite de hierbabuena, aceite de menta verde, aceite de clavo de olor, mentol, anetol, salicilato de metilo, eucaliptol, acetato de 1-mentilo, salvia, eugenol, aceite de perejil, oxanona, alfa-irisona, mejorana, limón, naranja, propenil gualtol, canela, vainillina, timol, linalol, cinamaldehído glicerol acetal (conocido como CGA), y mezclas de los mismos. Cuando están presentes, los agentes saborizantes son generalmente utilizados a niveles de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 20 %, especialmente de aproximadamente 1 % a aproximadamente 15 %, más especialmente de aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 10 %, en peso de la composición oral. Si los compuestos añadidos a las composiciones orales son agentes saborizantes y principios activos al mismo tiempo, el nivel del compuesto puede estar limitado por la cantidad máxima del principio activo en la composición oral.
- 55
- 60 De forma adicional o alternativa, las presentes composiciones orales pueden comprender de manera opcional agentes edulcorantes que incluyen sacaralosa, sacarosa, glucosa, sacarina, dextrosa, levulosa, lactosa, manitol, sorbitol, fructosa, maltosa, xilitol, sales de sacarina, taumatina, aspartamo, D-triptófano, dihidrochalconas, acesulfamo y sales ciclamato, especialmente ciclamato sódico y sacarina sódica, y mezclas de los mismos. Si
- 65

está presente, la composición oral contiene de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % de estos agentes, especialmente de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 %, en peso de la composición oral.

5 De forma adicional o alternativa, se pueden incluir de forma opcional tintes, pigmentos, colorantes, y mezclas de los mismos en la presente composición oral para proporcionar a las composiciones orales de la presente memoria un aspecto coloreado. Una ventaja de añadir pigmentos y/o colorantes a las composiciones orales de la presente memoria es que permiten al usuario ver si la composición oral cubre sus dientes de forma uniforme y completa, ya que la cobertura es más sencilla si se ve una composición oral coloreada. De forma adicional o alternativa, el colorante puede proporcionar un color similar al color de los dientes blanqueados. Los colorantes útiles en la presente memoria son estables con el principio activo y son aquellos que se sabe son seguros. Los niveles de tinte, pigmentos y colorantes que se utilizan de forma opcional en la presente memoria están en el intervalo de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 20 %, especialmente de aproximadamente 0,10 % a aproximadamente 15 % y, más especialmente, de aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 5 %, en peso de la composición oral.

15 Eficacia de blanqueamiento

Si el principio activo como se utiliza en la presente memoria proporciona un efecto de blanqueamiento, la eficacia de blanqueamiento se mide según el protocolo clínico descrito en la presente memoria y se calcula como  $-\Delta b^*$ , puede ser al menos aproximadamente 0,25, preferiblemente al menos aproximadamente 0,5, más preferiblemente al menos aproximadamente 1,0, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 1,5. Generalmente, es perceptible un cambio en la coloración amarilla medida siguiendo el protocolo clínico según se describe en la presente memoria y calculado como  $-\Delta b^*$  de al menos 0,25.

25 La relación de la eficacia de blanqueamiento medida según el protocolo clínico descrito en la presente memoria y calculada como  $-\Delta b^*$  al porcentaje en peso neto de agente blanqueante presente en la composición oral total puede ser al menos aproximadamente 2,5, preferiblemente al menos aproximadamente 5, más preferiblemente al menos aproximadamente 10, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 15.

30 La eficacia de blanqueamiento medida siguiendo el protocolo clínico descrito en la presente memoria y calculada como  $-\Delta b^*$  puede ser al menos aproximadamente 10 %, preferiblemente al menos aproximadamente 100 %, más preferiblemente al menos aproximadamente 1000 %, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 10.000 % mayor que la eficacia de blanqueamiento de una composición oral comparativa en forma de una solución acuosa o gel acuoso. La composición oral comparativa utilizada para las pruebas de blanqueamiento comprende el mismo agente blanqueante a la misma concentración general disuelto en la solución acuosa o gel acuoso.

35 Protocolo clínico

Las eficacias de blanqueamiento de las composiciones orales se miden utilizando el siguiente protocolo clínico. Por grupo de tratamiento, se reclutan de 17 a 25 individuos para completar el estudio clínico. Los individuos reclutados deben tener cuatro incisivos maxilares naturales con todos los sitios faciales medibles. El valor  $L^*$  de referencia promedio del grupo de individuos debe ser de 71 a 76, y el valor  $b^*$  de referencia promedio del grupo de individuos debe ser de 13 a 18. Además, son excluidos los individuos con maloclusión maxilar sobre los maxilares anteriores, manchas intrínsecas severas o atípicas, como las causadas por la tetraciclina, la fluorosis o hipocalcificación, coronas dentales o restauraciones sobre las superficies faciales de los maxilares delanteros, historia médica de melanoma según declaración del propio individuo, hábito de fumar o consumo de tabaco en la actualidad, sensibilidad a la luz o un trastorno de pigmentación de la piel, sensibilidad dental según declaración del propio individuo, o blanqueamiento dental previo utilizando un tratamiento profesional, kit de compra sin receta, o producto en fase de investigación. Se proporciona a los individuos los kits para uso doméstico con pasta de dientes con protección anticaries (Cavity Protection) Crest y un cepillo dental manual blando indicador Oral-B (ambos de Procter & Gamble, Cincinnati, OH, EE. UU.) para usar dos veces al día del modo habitual.

50 Los individuos usan un cepillo de dientes ("cepillo dental de cerdas blancas Anchor 41" de Team Technologies, Inc. Morristown, TN, EE. UU.) para cepillarse los dientes con agua durante 30 segundos antes de su tratamiento con la composición oral. Los maxilares anteriores de cada individuo se tratan con la composición oral durante 60 minutos una vez al día utilizando una tira de polietileno como soporte de suministro. Las tiras de polietileno tienen un tamaño de 66 mm x 15 mm y un espesor de 0,0178 mm. Se aplican de 0,6 gramos a 0,8 gramos de la composición oral a lo largo de cada tira de polietileno antes de su aplicación a los maxilares anteriores.

Si la composición oral se utiliza con radiación electromagnética:

- 60 1) Tras 50 minutos de tratamiento con la composición oral en la tira, se aplica la radiación electromagnética hacia las superficies faciales de los maxilares anteriores durante 10 minutos,
- 2) la radiación electromagnética se dirige hacia el maxilar anterior a través de la tira y a través de la composición oral,
- 65 3) la tira debe permitir el paso de al menos aproximadamente 90 % de la radiación electromagnética de 400 nm a 500 nm, y



4) la radiación electromagnética es suministrada a través de cuatro cables de fibra óptica (número de modelo M71L01 de Thorlabs, Newton, NJ, EE. UU.) conectados con cuatro LED de alta potencia con una longitud de onda de intensidad máxima de 455 nm (número de modelo M455F1 de Thorlabs, Newton, NJ, EE. UU.) como se muestra en la Fig. 6. Los cuatro LED funcionan a 1000 mA, utilizando cada uno un impulsor y eje de LED (números de modelo DC4104 y DC4100-HUB de Thorlabs, Newton, NJ, EE. UU.). Los terminales de salida de los cuatro cables de fibra óptica se montan detrás de una boquilla transparente para ayudar a situar la radiación electromagnética de forma reproducible contra la superficie exterior de la tira. Los terminales de salida de los cuatro cables de fibra óptica están aproximadamente a 7 mm de la superficie de salida de la boquilla, pasando la radiación electromagnética a través de la boquilla transparente. La parte de autoencaje de la boquilla está descentrada de modo que la ventana transparente a través de la cual pasa la radiación electromagnética hacia el maxilar anterior tiene una altura de 7,4 mm. Además, la ventana transparente a través de la cual la radiación electromagnética pasa hacia el maxilar anterior tiene 40 mm de largo, medido linealmente de extremo a extremo (sin incluir la curvatura). Los terminales de salida de los cables de fibra óptica se colocan y orientan en ángulo, de tal modo que los conos de radiación electromagnética que salen de los cables de fibra óptica están centrados dentro de la ventana transparente a través de la cual pasa la radiación electromagnética hacia el maxilar anterior como se muestra en la Figura 6. También, los terminales de salida de los cuatro cables de fibra óptica están separados de tal modo que los conos de radiación electromagnética están espaciados por toda la longitud de la ventana transparente a través de la cual pasa la radiación electromagnética hacia el maxilar anterior como se muestra en la Figura 6. La intensidad de la radiación electromagnética de 400 nm a 500 nm medida en el eje central de cada cono de radiación electromagnética que sale en la superficie de salida de la ventana transparente a través de la cual pasa la radiación electromagnética hacia los maxilares anteriores debe ser de aproximadamente 205 mW/cm<sup>2</sup> según lo medido mediante el método descrito en la presente memoria.

Una vez transcurridos 60 minutos del tratamiento con la composición oral, se retira la tira. Este tratamiento se aplica una vez al día durante un mínimo de 7 días.

El cambio en el color de los dientes debido al tratamiento con la composición oral se mide utilizando el procedimiento descrito a continuación el día posterior al 7° tratamiento.

El color de los dientes se mide utilizando una cámara digital que tiene una lente equipada con un filtro polarizador (Cámara n.º de modelo CANON EOS 70D de Canon Inc., Melville, NY con lentes micro-NIKKOR de 55 mm de NIKON con adaptador). El sistema de luz se proporciona mediante luces Dedo (número de modelo DLH2) equipadas con bombillas de 150 vatios, 24 V número de modelo (Xenophot con número de modelo HL X64640), situadas a una separación de aproximadamente 30 cm (medida desde el centro de la superficie circular externa de una de las lentes de vidrio a través de la cual la luz sale hacia la otra) y se dirige a un ángulo de 45 grados de forma que los caminos ópticos se intercepten en el plano vertical de la mentonera aproximadamente 36 cm por delante del plano focal de la cámara. Cada luz tiene un filtro polarizador (filtro Lee 201) y un filtro de corte (filtro Rosco 7 mil Thermashield de Rosco, Stamford, CT, EE. UU.).

En la intersección de las trayectorias ópticas, se monta una mentonera para poderse colocar de nuevo de forma reproducible en el campo de luz. La cámara se coloca entre las dos luces de modo que el plano focal queda aproximadamente a 36 cm del plano vertical de la mentonera. Antes de iniciar la medida del color de los dientes, se toman imágenes de patrones de color para establecer puntos de ajuste de la calibración. En primer lugar se toma una imagen de patrón de gris Munsell N8. Se ajusta el balance de blancos de la cámara de modo que los valores de RGB de gris son 200. Se toma una imagen de patrones de color para obtener los valores normalizados RGB de las obleas de color. Los patrones de color y el patrón gris se indican a continuación (de Munsell Color, División de X-rite, Grand Rapids, MI, EE. UU.). Cada patrón de color se etiqueta con la nomenclatura Munsell. Para crear una matriz de patrones de color, pueden estar dispuestos de la siguiente manera. Esto hace posible que múltiples patrones de color estén contenidos en una única imagen capturada de la matriz de patrones de color.

Matriz de patrones de color 1

7,5R 6 8	2,5R 6 10	10YR 6,5 3	COMPROBACIÓN POLARIZACIÓN	5R 7 8	N 3,5 0
7,5RP 6 6	10R 5 8	5YR 7 3	2,5Y 8,5 2	2,2YR 6,47 4,1	7,5YR 7 4
5YR 8 2	N 8 0	10R 7 4	N 8 0	5YR 7,5 2,5	2,5Y 8 4
5YR 7 3,5	5YR 7 2,5	5YR 5 2	5YR 7,5 2	N 6,5 0	N 9,5 0

Matriz de patrones de color 2

5YR 7,5 3,5	2,5Y 6 4	10YR 7,5 3,5	2,5R 7 8	7,5R 7 8	10YR 7,5 2
10YR 7,5 2,5	N 5 0	2,5R 6 8	10YR 7 2	5R 7 4	10YR 7 2,5
N 6,5 0	7,5RP 6 8	7,5R 8 4	5Y 8 1	7,5YR 8 2	2,2YR 6,47 4,1
N 5 0	2,5Y 8 4	10YR 7 3	N 9,5 0	10RP 7 4	2,5Y 7 2

Matriz de patrones de color 3

5R 6 10	N 8,5 0	10YR 6,5 3,5	10RP 6 10	N 8 0	7,5YR 7 3
2,5Y 3,5 0	10YR 7 3,5	5Y 8,5 1	5YR 8 2,5	5YR 7,5 3	5R 5 6
10YR 7,5 3	5YR 6,5 3,5	2,5YR 5 4	2,5Y 8 2	10YR 8 2	2,5Y 7 2
2,5R 6 6	5R 7 6	10YR 8 2,5	10R 5 6	N 6,5 0	7,5YR 8 3

5 Para el color dental de referencia, los individuos utilizan un cepillo dental (“cepillo dental de cerdas blancas Anchor 41” de Team Technologies, Inc. Morristown, TN, EE. UU.) para cepillarse los dientes con agua para retirar residuos de los dientes. Cada individuo utiliza a continuación retractores de la mejilla (de Washington Scientific Camera Company, Sumner, WA, EE. UU; tratados con un acabado mate glaseado en A&B Deburring Company, Cincinnati, OH, EE. UU.) para estirar las mejillas hacia atrás y permitir la iluminación de las superficies faciales de los dientes. Se indica a cada participante que encaje la mandíbula de forma que los bordes incisivos de los incisivos maxilares queden en contacto con los bordes incisivos de los incisivos mandibulares. A continuación, los individuos se colocan sobre la mentonera en la intersección de los caminos de luz en el centro de la vista de la cámara y se capturan las imágenes dentales. Una vez tomadas las imágenes de todos los individuos, se procesan las imágenes utilizando el software de análisis de imágenes (Optimas, fabricado por Media Cybernetics, Inc. de Silver Spring, MD). Se aíslan los cuatro incisivos centrales y se extraen los valores RGB promedio de los dientes.

Una vez que los individuos hubieron utilizado un producto blanqueante, pero antes de capturar imágenes de los dientes de los individuos, el sistema se configura con la configuración de partida y se calibra como se ha descrito anteriormente. Tras la calibración, se realiza la toma de imágenes de cada participante por segunda vez utilizando el mismo procedimiento de antes, asegurándose de que el individuo está en la misma posición física que la imagen de pretratamiento, incluida la orientación de los dientes. Las imágenes se procesaron con el programa informático de análisis de imagen para obtener los valores RGB promedio de los cuatro incisivos maxilares centrales. Los valores RGB de todas las imágenes se cartografían a continuación en el espacio de color CIE L\*a\*b\* utilizando los valores de RGB y los valores L\*a\*b\* de las obleas de color del patrón de color. Los valores L\*a\*b\* de las obleas de color del patrón de color se miden utilizando un dispositivo Photo Research SpectraScan PR650 de Photo Research Inc., LA, utilizando las condiciones de iluminación descritas para capturar imágenes digitales de la dentición facial. El PR650 se coloca a la misma distancia de los patrones de color que la cámara. Se realiza la medición de L\*a\*b\* para cada oblea individualmente tras la calibración según las instrucciones del fabricante. A continuación, los valores RGB se transforman en valores L\*a\*b\* utilizando ecuaciones de regresión tales como:

$$L^* = 25,16 + 12,02*(R/100) + 11,75*(G/100) - 2,75*(B/100) + 1,95*(G/100)^3$$

$$a^* = -2,65 + 59,22*(R/100) - 50,52*(G/100) + 0,20*(B/100) - 29,87*(R/100)^2$$

$$+ 20,73*(G/100)^2 + 8,14*(R/100)^3 - 9,17*(G/100)^3 + 3,64*[(B/100)^2]*[R/100]$$

$$b^* = -0,70 + 37,04*(R/100) + 12,65*(G/100) - 53,81*(B/100) - 18,14*(R/100)^2$$

$$+ 23,16 * (G/100) * (B/100) + 4,70 * (R/100)^3 - 6,45 * (B/100)^3$$

El valor de R<sup>2</sup> para L\*, a\* y b\* debe ser > 0,95. Cada estudio debe tener sus propias ecuaciones.

Estas ecuaciones son por lo general transformaciones válidas en el área del color de los dientes (60 < L\* < 95, 0 < a\* < 14, 6 < b\* < 25). Los datos procedentes del conjunto de imágenes de cada participante se utilizan a continuación para calcular la capacidad de blanqueamiento del producto en términos de cambios en L\*, a\* y b\* - un método estándar para evaluar las ventajas del blanqueador. Los cambios en L\* se definen como L\* = L\* día después de 7 tratamientos - L\* referencia. Un cambio positivo indica la mejora en el brillo. Cambios en a\* (equilibrio rojo-verde) se define como Δa\* = a\* día después de 7 tratamientos - a\* referencia. Un cambio negativo indica dientes menos rojos. Cambios en b\* (equilibrio amarillo-azul) se define como Δb\* = b\* día después de 7 tratamientos - b\* referencia. Un cambio negativo indica que los dientes se están volviendo menos amarillos. -Δb\* se usa como la medida primaria de la eficacia de blanqueamiento. El cambio de color global se calcula mediante la ecuación ΔE = (ΔL\*<sup>2</sup> + Δa\*<sup>2</sup> + Δb\*<sup>2</sup>)<sup>1/2</sup>.

Tras utilizar los productos blanqueadores, se pueden calcular los cambios de color en el espacio de color CIE Lab para cada individuo basándose en las ecuaciones proporcionadas.

Para validar el protocolo clínico anterior, la eficacia de blanqueamiento (calculada como -Δb\*) del Ejemplo IA (suministrado en una tira y utilizado con radiación electromagnética como se describe en la presente memoria) debe medirse el día después del 7º tratamiento y resultó ser > 0,5

## Sistemas de aplicación opcionales

Además, la presente invención también se refiere a un sistema de suministro opcional para suministrar composiciones orales opcionales a la superficie dental. Por ejemplo, las composiciones orales de la presente invención pueden suministrar sus beneficios a la cavidad oral al aplicarlos directamente a los dientes sin utilizar un sistema de portador de suministro. De manera adicional o alternativa, la presente invención puede incluir un sistema de suministro que comprende las presentes composiciones orales en combinación con un soporte de suministro. Por ejemplo, el sistema de suministro puede comprender una primera capa de un material de soporte y una segunda capa que comprende la composición oral descrita en la presente memoria, en donde el principio activo está situado de forma liberable dentro de la presente composición oral. Una primera capa adecuada puede comprender un soporte de suministro que incluye una tira de material, una bandeja dental, un material de esponja, y mezclas de los mismos. Tiras adecuadas de material o cintas permanentemente deformables se describen, por ejemplo, en las patentes US- 6.136.297; US-6.096.328; US-5.894.017; US-5.891.453; y US-5.879.691, todas ellas concedidas a Sagel y col. y cedidas a The Procter & Gamble Company, y en la patente US- 5.989.569 y US-6.045.811, concedidas ambas a Dirksing y col. y cedidas ambas a The Procter & Gamble Company. y en la solicitud de Patente US-2014/0178443 A1.

El portador de suministro se puede unir a los dientes mediante un medio de unión que forma parte del portador de suministro, p. ej., el portador de suministro puede de forma opcional ser de suficiente tamaño como para que, una vez aplicado, el portador de suministro se solape con los tejidos blandos orales haciendo que más parte de la superficie dental esté disponible para las sustancias activas. El soporte de suministro también puede unirse a la cavidad bucal por interferencia física o fijación mecánica entre el soporte de suministro y las superficies orales, incluidos los dientes.

La radiación electromagnética puede ser útil para suministrar las ventajas de los principios activos de la composición oral. Por ejemplo, los principios activos se pueden activar mediante radiación electromagnética y/o los beneficios se pueden suministrar más completamente o más rápidamente si se aplica radiación electromagnética. Por lo tanto, el portador de suministro puede ser transparente o translúcido a la radiación electromagnética con longitudes de onda de aproximadamente 200 nm a aproximadamente 1700 nm. Preferiblemente, el soporte de suministro es transparente o translúcido a la radiación electromagnética con longitudes de onda de aproximadamente 400 nm a aproximadamente 500 nm. Preferiblemente, el soporte de suministro permite el paso de aproximadamente 10, 20, o 30 % a aproximadamente 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 % de radiación electromagnética de aproximadamente 400 nm a aproximadamente 500 nm.

Si el soporte de suministro es una tira de material, la composición de la segunda capa puede ser recubierta sobre la tira o ser aplicada por el usuario a la tira, o ser aplicada por el usuario a los dientes y a continuación la tira se puede colocar sobre los dientes recubiertos. La cantidad de la composición oral aplicada a la tira o a los dientes puede depender del tamaño y la capacidad de la tira, de la concentración de sustancia activa y de la ventaja deseada. Se pueden utilizar de aproximadamente 0,0001, 0,001 o 0,01 gramos a aproximadamente 0,01, 0,1, 1 o 5 gramos de composición oral o cualquier otro intervalo numérico que sea más estrecho y que esté abarcado por dicho intervalo numérico mayor, como si dichos intervalos numéricos menores estuvieran todos expresamente escritos en la presente memoria, especialmente de aproximadamente 0,001 g a aproximadamente 0,5 g y, con mayor preferencia, de aproximadamente 0,1 g a aproximadamente 0,4 g de composición oral. De forma adicional o alternativa, se pueden utilizar de aproximadamente 0,0001, 0,001 o 0,01 gramos a aproximadamente 0,01, 0,1, 0,5, o 1 gramo de composición oral por centímetro cuadrado de material ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) o cualquier otro intervalo numérico que sea más estrecho y que esté abarcado por dicho intervalo numérico más amplio, como si dichos intervalos numéricos más estrechos estuvieran todos expresamente escritos en la presente memoria, especialmente menos de aproximadamente  $0,2 \text{ g}/\text{cm}^2$  y, más especialmente, de aproximadamente  $0,0001 \text{ g}/\text{cm}^2$  a aproximadamente  $0,1 \text{ g}/\text{cm}^2$  y, más especialmente aún, de aproximadamente  $0,01 \text{ g}/\text{cm}^2$  a aproximadamente  $0,04 \text{ g}/\text{cm}^2$ . De forma adicional o alternativa, se pueden utilizar de aproximadamente 1 microgramo a aproximadamente 50000 microgramos de principio activo por centímetro cuadrado de material ( $\text{microgramo}/\text{cm}^2$ ), preferiblemente de aproximadamente 10 microgramos/ $\text{cm}^2$  a aproximadamente 5000 microgramos/ $\text{cm}^2$  y, más preferiblemente, de aproximadamente 50 microgramos/ $\text{cm}^2$  a aproximadamente 1000 microgramos/ $\text{cm}^2$  de principio activo por centímetro cuadrado de material.

Con referencia ahora a los dibujos, y más especialmente a la Fig. 1, se muestra una primera realización de un sistema 10 de suministro adecuado, que representa un sistema de suministro para suministrar beneficios de principios activos proporcionados por una composición oral según se describe en la presente memoria a los dientes y a la cavidad oral. El sistema 10 de suministro comprende un material en forma 12 de tira de material que es sustancialmente plana, preferiblemente con esquinas redondeadas. Sobre dicha tira 12 se aplica de forma que se pueda desprender una segunda capa 14 que comprende la presente composición oral. La segunda capa 14 puede ser homogénea y puede estar recubierta de manera uniforme y continua sobre la tira 12, como se muestra en la vista seccional transversal de la Fig. 2. De forma adicional o alternativa, la segunda capa 14 que comprende las presentes composiciones orales puede ser un recubrimiento continuo únicamente a lo largo de un eje longitudinal de una parte de la tira de material 12 o puede aplicarse como tiras, puntos y/u otros diseños.

Sin embargo, en determinadas realizaciones, la segunda capa 14 puede ser un estratificado o capas separadas de componentes, una mezcla amorfa de componentes, tiras o puntos independientes u otros diseños de diferentes componentes, o una combinación de estas estructuras, incluido un recubrimiento continuo de la segunda capa 14 a

lo largo de un eje longitudinal de una parte de tira de material 12. De forma adicional o alternativa, la segunda capa 14 puede contener o es ella misma una sustancia activa, tal como una composición, compuesto o mezcla capaz de influenciar o efectuar un cambio deseado en el aspecto o estructura de la superficie en contacto. Como se ha indicado anteriormente, los ejemplos de sustancias activas incluyen: peróxido de hidrógeno, peróxido de carbamida, fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio, fluoruro estano, pirofosfato, clorhexidina, polifosfato, triclosán, enzimas, y mezclas de estos. Ejemplos de cambio de aspecto y estructura incluyen, aunque no necesariamente de forma limitativa, blanqueamiento, blanqueamiento de manchas, eliminación de manchas, remineralización para formar fluorapatita, eliminación de placa y eliminación de sarro.

Además, la composición oral de la segunda capa 14 puede comprender medios adhesivos para fijar de modo estable el sistema 10 de suministro a la superficie dental. De forma alternativa, la composición oral según se describe en la presente memoria puede proporcionar la adhesión y adhesividad pretendida por sí misma, por ejemplo, seleccionando una fase hidrófoba que ya proporciona propiedades adhesivas y/o añadiendo material adhesivo a las composiciones orales de la presente invención. Si se añade, se preferirá un adhesivo que proporcione propiedades adicionales, tales como propiedades espesantes/modificadoras de la reología.

Las Figs. 3 y 4 muestran un sistema 10 de suministro de la presente invención aplicado a la superficie dental de una pluralidad de dientes adyacentes. Embebida en tejido 20 blando adyacente se encuentra una pluralidad de dientes adyacentes 22. El tejido 20 blando adyacente definido en la presente memoria como superficies de tejido blando que rodean la estructura dental incluye: papila, marginal gingival, surco gingival, gingival interdental, estructura interdental y encía gingival en las superficies lingual y bucal hasta e incluyendo la unión mucogingival en el palé.

En las Figs. 3 y 4, el sistema 10 de suministro representa una tira 12 y una segunda capa 14 que comprende la presente composición, en donde la segunda capa 14 está situada en el lado de la tira de material 12 orientada hacia los dientes 22. La composición oral de la segunda capa 14 puede ser previamente aplicada a la tira de material 12 o puede ser aplicada a la tira de material 12 por el usuario antes de su aplicación a los dientes. De forma alternativa, la composición oral de la segunda capa 14 puede ser aplicada directamente a los dientes 22 por parte del usuario y a continuación ser recubierta con una tira 12. En cualquier caso, la tira de material 12 tiene un espesor y una rigidez a la flexión tales que puede adaptarse a las superficies contorneadas de los dientes 22 y al tejido 20 blando adyacente. Por tanto, la tira de material 12 tiene suficiente flexibilidad para adaptarse al contorno de la superficie oral, siendo la superficie una pluralidad de dientes adyacentes 22. La tira 12 también se adapta fácilmente a las superficies del diente y a los espacios intersticiales de los dientes sin que se produzca una deformación cuando se aplica el sistema 10 de liberación. El sistema 10 de liberación puede ser aplicado sin una presión significativa.

La primera capa 12 del sistema 10 de liberación puede comprender una tira de material. Estos materiales de la primera capa se describen de forma más detallada en US- 6.136.297; US-6.096.328; US-5.894.017; US-5.891.453; US-5.879.691 y en US- 5.989.569 y US-6.045.811; y en la solicitud de Patente US-2014/0178443 A1. La tira 12 sirve como barrera protectora para el principio activo en la segunda capa 14. Impide la lixiviación y/o erosión de la segunda capa 14 por la acción, por ejemplo, de la lengua, los labios y la saliva del portador. Esto permite que la sustancia activa de la segunda capa 14 actúe sobre las superficies dentales 22 de la cavidad bucal durante el período de tiempo previsto, de varios minutos a varias horas.

La siguiente descripción de la tira de material puede aplicarse a los sistemas 10 de suministro con la capa 12 de tira como se muestra a modo de ilustración en las Figs. 1 a 4 o en cualquier forma de tiras. El material de tira puede comprender polímeros, materiales tejidos naturales y sintéticos, materiales no tejidos, láminas, papel, caucho y combinaciones de los mismos. La tira de material puede ser una sola capa de material o un laminado de más de una capa. Independientemente del número de capas, la tira de material es sustancialmente insoluble en agua. El material de tira también puede ser impermeable al agua. El material de tira adecuado puede ser cualquier tipo de polímero o combinación de polímeros que tengan la rigidez a la flexión necesaria y sean compatibles con las sustancias para el cuidado bucal. Los polímeros adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, polietileno, acetato de etilvinilo, poliésteres, alcohol etilvinílico y combinaciones de los mismos. Ejemplos de poliésteres incluyen Mylar® y fluoroplásticos tales como Teflon®, ambos fabricados por Dupont. En particular, el material utilizado como material de tira es el polietileno. La tira de material puede ser generalmente de menos de aproximadamente 1 mm (milímetro) de espesor, especialmente menos de aproximadamente 0,05 mm de espesor, más especialmente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,03 mm de espesor. Una tira de material de polietileno tiene generalmente menos de aproximadamente 0,1 mm de espesor y preferiblemente de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,02 mm de espesor.

En determinadas realizaciones, la presente invención puede comprender una película soluble, que puede adherirse a la cavidad bucal, liberando de este modo una sustancia activa, comprendiendo la película soluble polímeros solubles en agua, uno o más polialcoholes y una o más sustancias activas. Además de una o más sustancias activas, una película soluble puede contener una combinación de determinados plastificantes o tensioactivos, colorantes, agentes edulcorantes, saborizantes, potenciadores del sabor u otros excipientes usados comúnmente para modificar el sabor de las formulaciones previstas para ser aplicadas en la cavidad bucal. La película soluble resultante se caracteriza por una humectabilidad instantánea que hace que la película soluble se ablande poco después de su aplicación al tejido mucoso, evitando así que el usuario experimente una sensación negativa prolongada en la boca, y una resistencia a la tracción adecuada para operaciones normales de recubrimiento, corte, cercenado y envasado.

La película soluble puede comprender un polímero soluble en agua o una combinación de polímeros solubles en agua, uno o más plastificantes o tensioactivos, uno o más polialcoholes, y una sustancia activa.

5 Los polímeros usados para la película soluble incluyen polímeros que son hidrófilos y/o dispersables en agua. Ejemplos de polímeros que pueden utilizarse incluyen polímeros que son derivados de celulosa solubles en agua, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, ya sea solos o mezclas de los mismos. Otros polímeros opcionales, sin limitar la invención, incluyen polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), alginato de sodio, polietilenglicol, gomas naturales como goma xantano, goma tragacanto, goma guar, goma de acacia, goma arábica, poliacrilatos dispersables en agua como poli(ácido acrílico), copolímero de metilmetacrilato, copolímeros de carboxivinilo. La concentración del polímero soluble en agua en la película final puede ser de entre 20 y 75 % (p/p), o entre 50 y 75 % (p/p).

15 Los tensioactivos que pueden usarse para la película soluble pueden ser uno o más tensioactivos no iónicos. Cuando se utiliza una combinación de tensioactivos, el primer componente puede ser un éster de ácido graso de polioxietilensorbitano o un copolímero de bloques ALFA -hidro- OMEGA -hidroxipoli (oxietileno)poli(oxipropileno)poli(oxetileno), mientras que el segundo componente puede ser un alquiléter de polioxietileno o un derivado de aceite de ricino de tipo polioxietileno. En algunas realizaciones, el valor HLB del éster de ácido graso de polioxietilensorbitano debe estar entre 10 y 20, pudiéndose utilizar también un intervalo de 13 a 17. El copolímero de bloques ALFA -hidro- OMEGA -hidroxipoli (oxietileno)poli(oxipropileno)poli(oxetileno) puede contener al menos aproximadamente 35 unidades de oxipropileno y, en algunas realizaciones, no menos de aproximadamente 50 unidades de oxipropileno.

20 El alquiléter de polioxietileno puede un valor HLB entre 10 y 20 y, en determinadas realizaciones, puede utilizarse un valor HLB no inferior a 15. El derivado de aceite de ricino de tipo polioxietileno puede tener un valor HLB de 14-16.

25 Para lograr el grado de humectabilidad inmediata deseado, la relación entre el primer y el segundo componente de la mezcla binaria de tensioactivos se puede mantener dentro de 1:10 y 1:1, o entre 1:5 y 1:3.

30 La concentración total de tensioactivos en la película soluble depende de las propiedades de los otros ingredientes, pero normalmente puede estar entre 0,1 y 5 % (p/p).

35 El polialcohol puede utilizarse para conseguir un nivel deseado de suavidad de la película soluble. Entre los ejemplos de polialcoholes figuran glicerol, polietilenglicol, propilenglicol, monoésteres de glicerol con ácidos grasos u otros polialcoholes utilizados farmacéuticamente. La concentración del polialcohol en la película seca suele estar comprendida entre 0,1 % y 5 % (p/p).

40 La forma de la tira de material puede ser cualquier forma y tamaño que cubra la superficie oral deseada. Por ejemplo, la tira puede tener esquinas redondeadas para evitar la irritación del tejido blando de la cavidad bucal. "Esquinas redondeadas," como se utiliza en la presente memoria significa que no tiene ángulos o puntos afilados, por ejemplo, uno o más ángulos de 135° o menos. La longitud de la tira de material puede ser de aproximadamente 2 cm (centímetros) a aproximadamente 12 cm, especialmente de aproximadamente 4 cm a aproximadamente 9 cm. La anchura de la tira de material también dependerá de la superficie específica oral a recubrir. La anchura de la tira es generalmente de aproximadamente 0,5 cm a aproximadamente 4 cm, especialmente de aproximadamente 1 cm a aproximadamente 2 cm. La tira de material se puede llevar como un parche sobre uno o varios dientes para tratar una afección localizada.

45 El material de tira puede contener bolsas poco profundas. Cuando la composición se recubre sobre una tira de material, las sustancias activas para el cuidado bucal rellenan bolsillos poco profundos para proporcionar depósitos de sustancias activas para el cuidado bucal adicionales. De forma adicional las bolsas poco profundas ayudan a proporcionar textura al sistema de liberación. La tira de material puede tener una disposición de bolsas poco profundas. Generalmente las bolsas poco profundas tienen aproximadamente 0,4 mm de diámetro y aproximadamente 0,1 mm de profundidad. Cuando las bolsas poco profundas están incluidas en la tira de material y las composiciones de la presente memoria se aplican a ella con diferentes espesores, el espesor general del sistema de suministro es inferior a aproximadamente 1 mm, especialmente el espesor global es inferior a aproximadamente 0,5 mm.

50 La rigidez a la flexión es una propiedad de los materiales que es función de una combinación del espesor de material, la anchura y el módulo de elasticidad del material. La prueba descrita a continuación es un método de medición de la rigidez de, por ejemplo, película y laminados de poliolefina. Determina la resistencia a la flexión de una muestra utilizando un extensómetro fijado al extremo de una viga horizontal. El extremo opuesto de la viga presiona una cinta de la muestra para forzar a que una parte de la cinta pase por una hendidura vertical de una plataforma horizontal sobre la que reposa la muestra. Un microamperímetro enrollado al extensómetro es calibrado en términos de fuerza de deflexión. La rigidez de la muestra se lee directamente en el microamperímetro y se expresa como gramos por centímetro de la anchura de la tira de muestra. Una tira de material que es adecuada para usar como soporte de suministro de las composiciones orales según se describe en la presente memoria puede mostrar una rigidez a la flexión de menos de aproximadamente 5 gramos/cm medida en un Handle-O-Meter, modelo n.° 211-300, comercializado por Thwing-Albert Instrument Company of Philadelphia, PA, según el método de ensayo ASTM D2923-95. La tira puede tener una rigidez a la flexión de menos de aproximadamente 3 gramos/cm,

especialmente de menos de aproximadamente 2 gramos/cm y, más especialmente, una rigidez a la flexión de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 gramo/cm. Generalmente, la rigidez a la flexión de la tira de material es sustancialmente constante y no cambia durante el uso normal. Por ejemplo, la tira de material no necesita ser hidratada para que la tira consiga la baja rigidez a la flexión dentro del intervalo antes especificado. Esta rigidez relativamente baja permite que la tira de material cubra el contorno de la superficie bucal mediante la aplicación de una fuerza muy pequeña. Es decir, se mantiene la conformidad con el contorno de la superficie de la boca del portador porque la fuerza residual dentro de la tira de material es demasiado baja como para hacer que recupere su forma justo antes de su aplicación a la superficie oral, es decir es sustancialmente plana. La flexibilidad de la tira de material permite que esta esté en contacto con el tejido blando durante un período de tiempo prolongado sin producir irritación; de modo que la tira de material no requiere una presión continua para mantenerse contra la superficie oral.

Los sistemas de suministro utilizados en la presente memoria pueden comprender un medio de adhesión de modo que sean capaces de adherirse a las superficies orales, especialmente los dientes. Este medio de adhesión se puede proporcionar mediante las presentes composiciones orales de la presente memoria o bien el medio de adhesión se puede proporcionar con independencia de las composiciones orales de la presente memoria (por ejemplo, el medio de adhesión es una fase independiente de las composiciones orales de la presente memoria en donde las composiciones orales pueden disponer o no también de un medio de adhesión). Preferiblemente, la tira de material se puede mantener en su lugar en la superficie oral mediante la unión adhesiva proporcionada por las presentes composiciones orales. Preferiblemente, la viscosidad y la pegajosidad general de la composición multifase a las superficies secas hace que la tira se una de forma adhesiva a la superficie oral sin deslizamiento sustancial debido a las fuerzas de rozamiento creadas por los labios, dientes, lengua y resto de superficies orales que rozan con la tira de material al hablar o al beber, etc. Sin embargo, esta adhesión a la superficie oral es lo suficientemente baja para permitir que el portador retire la tira de material fácilmente despegando simplemente la tira de material con un dedo. El sistema de liberación se puede extraer fácilmente de la superficie oral sin necesidad de utilizar un instrumento, un disolvente o un agente químico o una fricción excesiva.

De forma adicional o alternativa, la tira de material se puede mantener en su lugar en la superficie oral gracias al medio de adhesión proporcionado por el propio soporte de suministro. Por ejemplo, la tira de material puede extenderse, unirse y adherirse al tejido oral blando. De forma adicional o alternativa, se puede aplicar un adhesivo a la parte de la tira de material que unirá los sistemas de suministro al tejido oral blando. El soporte de suministro también puede unirse a la cavidad bucal por interferencia física o fijación mecánica entre el soporte de suministro y las superficies orales, incluidos los dientes. De forma adicional o alternativa, la tira de material se puede mantener en su sitio mediante un medio de adhesión que es independiente de la composición oral de las presentes invenciones en la presente memoria, según se describe en WO 03/015656.

Los medios de adhesión adecuados son conocidos por el experto en la técnica. Cuando el medio de adhesión, si está presente, se proporciona por un adhesivo, el adhesivo puede ser cualquier adhesivo que se pueda utilizar para adherir materiales a la superficie dental o a una superficie de la cavidad bucal. Los adhesivos adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, adhesivos para la piel, encías y mucosas, y deberán ser capaces de soportar la humedad, sustancias químicas y enzimas del ambiente bucal durante el tiempo suficiente para que las sustancias activas para el cuidado bucal y/o blanqueador surtan su efecto, pero pueden ser solubles y/o biodegradables posteriormente. Los adhesivos adecuados pueden, por ejemplo, comprender polímeros solubles en agua, polímeros hidrófobos y/o no solubles en agua, adhesivos sensibles a la presión y la humedad, p. ej. adhesivos secos se vuelven viscosos cuando entran en contacto con el ambiente bucal, p. ej. bajo la influencia de humedad, sustancias químicas o enzimas etc. de la boca. Los adhesivos adecuados incluyen gomas naturales, resinas sintéticas, cauchos naturales o sintéticos, las gomas y los polímeros relacionados anteriormente en el apartado de "Agentes espesantes", y otras sustancias viscosas variadas del tipo usado en cintas de celo adhesivas, como las conocidas de US-A-2.835.628.

El soporte de suministro, tal como una tira, como se muestra, por ejemplo, en las Figs. 1 a 4, puede estar formado por varios de los procesos de fabricación de películas conocidos en la técnica. Por ejemplo, se prepara una tira de polietileno mediante un proceso de soplado o de moldeo. También pueden utilizarse otros procesos como la extrusión o procesos que no afecten a la rigidez a la flexión de la tira de material. Además, las presentes composiciones orales que forman una segunda capa sobre la tira pueden incorporarse sobre la tira durante el procesamiento de la tira y/o la presente composición oral puede ser una capa estratificada sobre la tira. La segunda capa unida a la tira de dicho sistema de suministro como se ha descrito anteriormente comprende una cantidad segura y eficaz de la presente composición oral descrita en la presente memoria.

Además, el sistema de suministro puede comprender un recubrimiento desprendible opcional. Dicho recubrimiento desprendible puede formarse con cualquier material que presente menor afinidad por la composición oral de la segunda capa que la que presenta la composición oral de la segunda capa por sí misma y por la tira de material de la primera capa. El recubrimiento desprendible puede comprender una hoja rígida de material tal como polietileno, papel, poliéster u otro material, que a continuación es recubierto con un material de tipo no adherente. El recubrimiento de protección puede ser cortado básicamente con el mismo tamaño y la misma forma que la tira de material o el recubrimiento de protección puede ser cortado con un tamaño mayor que la tira de material para proporcionar un medio fácilmente accesible para separar el material de la tira. El recubrimiento desprendible puede estar formado por un material quebradizo que se agriete cuando la tira es doblada o también por múltiples piezas de material o por una pieza de material indentada. De forma alternativa, el recubrimiento desprendible puede estar en dos piezas solapadas tales

como un diseño típico de banda adhesiva. Una descripción de materiales adecuados como agentes antiadherentes se encuentra en Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, 4<sup>a</sup> edición, volumen 21, págs. 207-218.

En determinadas realizaciones el soporte de suministro puede ser una tira deformable de material que tiene un límite de elasticidad y espesor tales que la tira de material tal que se adapta al menos parcialmente a una forma de un diente bajo una presión de menos de aproximadamente 250.000 Pascales, puesto que se ha descubierto que los portadores presionarán una tira sobre cada uno de los dientes utilizando una punta del dedo que tiene aproximadamente un centímetro cuadrado de superficie específica. De forma típica aplican fuerza a cada diente durante un segundo o menos con una presión de aplicación típica que varía de aproximadamente 100.000 Pascales a aproximadamente 250.000 Pascales.

Una tira preferida de material tiene propiedades viscoelásticas que le otorgan fluencia y capacidad de doblado para adaptarse a varios dientes y alrededor del arco de la boca del usuario. Es importante que la conformación necesaria se produzca cuando el usuario aplica una fuerza normal mínima.

La composición oral también puede aplicarse a la superficie dental y puede cubrirse con la tira deformable antes o después de haberla conformado. De forma adicional o alternativa, la composición oral puede aplicarse a la tira deformable como un recubrimiento previo y puede aplicarse junto con la tira a la superficie dental antes o después de haber conformado la tira deformable, en donde la tira se aplica de tal modo que cuando el sistema de suministro se coloca sobre una superficie del diente, la composición oral entra en contacto con la superficie dental proporcionando una sustancia activa sobre la superficie dental. De forma adicional o alternativa, la tira deformable de material puede ser aplicada a los dientes con una fuerza suficiente para conformar el soporte de suministro de tal modo que se adapta al menos parcialmente a la forma de los dientes; a continuación, la tira conformada de material puede ser retirada de la superficie dental, la composición para el cuidado bucal puede aplicarse a la tira conformada de material, y la tira conformada de material puede ser aplicada de nuevo a la superficie dental de modo que se adapta al menos parcialmente a la forma del diente y entra en contacto con la composición para el cuidado bucal contra la superficie del diente. Si la tira deformable se aplica junto con la composición oral a la superficie dental, la composición oral puede también comprender agentes adhesivos para mantener el sistema de suministro en su lugar durante un tiempo suficiente para permitir que la sustancia activa de la composición oral actúe sobre la superficie. La composición oral, si se usa junto con un tira deformable, puede tener una resistencia a la extrusión suficiente para resistir una fuerza normal aplicada a la forma de la tira deformable de material, de modo que la sustancia no es sustancialmente extrudida del espacio situado entre la tira deformable de material y la superficie durante la conformación manual de la tira deformable de material. Por "sustancialmente extrudida de" se entiende que al menos 50 % o más de la composición oral se extrude del espacio situado entre la tira deformable de material y el diente y las superficies de tejido blando adyacentes.

La tira deformable de material puede estar hecha, preferiblemente, de un material permanentemente deformable, tal como cera, masilla, estaño o papel de aluminio, como una sola capa o una combinación de capas o materiales, tal como un estratificado. Preferiblemente, la tira deformable puede ser de cera, tal como cera en lámina n.º 165 formulada y fabricada por Freeman Mfg. & Supply Co. de Cleveland, Ohio. Esta cera en particular se adapta fácilmente a la forma del diente bajo una presión de aproximadamente 133.000 Pascales, que es la presión generada cuando el usuario aplica una fuerza normal de aproximadamente 3 libras (1,36 kg) sobre un área de aproximadamente un centímetro cuadrado. La tira deformable preferida puede tener un espesor de película nominal de aproximadamente 0,8 mm, en donde la tira deformable puede ser prácticamente plana y rectangular con esquinas redondeadas. La tira deformable de material puede tener una longitud suficiente para cubrir una pluralidad de dientes adyacentes mientras se adapta a la curvatura de la boca del usuario y espacios existentes entre los dientes adyacentes. Si la tira deformable de material incluye la composición oral recubierta sobre la misma, la composición oral puede tener un espesor total inferior a aproximadamente 1,5 mm. Las tiras deformables según se describe en la presente memoria también pueden utilizarse como el material para la tira de material 12 mostrado en las Figs. 1 a 4. Por tanto, las características generales de la tira de material como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, con respecto a las Figs. 1 a 4 también pueden aplicarse a la tira deformable de material. Además, también se puede combinar un recubrimiento desprendible y/o bolsas poco profundas con una tira deformable de material.

De forma alternativa, las presentes composiciones orales se pueden utilizar junto con un soporte de suministro que incluye una bandeja dental y/o un material en espuma. Las bandejas dentales son muy conocidas en la técnica del blanqueamiento y una bandeja 30 dental ilustrativa se muestra en la Fig. 5. El proceso general para preparar bandejas dentales 30 es conocido en la técnica. Los dentistas han utilizado tradicionalmente varios tipos de aparatos dentales diferentes para blanquear los dientes.

El primer tipo es un aparato rígido que se ajusta con precisión a la arcada dental del paciente. Por ejemplo, se realiza una impresión de alginato para registrar todas las superficies dentales y el margen gingival y se fabrica rápidamente un molde de esta impresión. Si se desean depósitos, estos se preparan creando una capa de material rígido sobre el molde en las superficies dentales específicas que deben ser tratadas. A continuación se conforma al vacío una bandeja dental a partir del modelo de yeso modificado utilizando técnicas convencionales. Una vez formada, la bandeja es preferiblemente recortada al ras del margen gingival tanto en la superficie bucal como en la lingual. Debe dejarse suficiente material de bandeja para garantizar que todos los dientes queden cubiertos dentro de un margen de aproximadamente 1/4 a aproximadamente 1/3 mm del borde gingival una vez acabada y biselada la periferia de la

bandeja. Se puede festonear la bandeja por arriba y alrededor de la papila interdental de manera que la bandeja acabada no la cubra. Todos los bordes de la bandeja son preferiblemente suavizados para que el labio y la lengua no perciban bordes prominentes. La bandeja resultante proporciona un ajuste perfecto a los dientes del paciente de forma opcional con depósitos o espacios situados en el lugar donde el material rígido estaba colocado en el molde de yeso.

5 Las bandejas dentales pueden comprender material vinílico transparente blando con un espesor previamente formado de aproximadamente 0,1 cm a aproximadamente 0,15 cm. El material blando es más cómodo de llevar para el paciente. También pueden utilizarse materiales más duros (o plásticos más gruesos) para fabricar la bandeja.

Un segundo tipo de aparato dental común rígido es un aparato dental común rígido “sobredimensionado”. La fabricación de aparatos dentales comunes rígidos conlleva fabricar moldes de la impresión de la arcada dental del paciente y calentar y conformar al vacío una hoja termoplástica que se corresponda con los moldes de las arcadas dentales del paciente. Las películas termoplásticas se comercializan en hojas rígidas o semirrígidas y están disponibles en diferentes tamaños y espesores. La técnica de fabricación de laboratorio dental de los aparatos dentales rígidos sobredimensionados implica aumentar las superficies faciales de los dientes sobre los moldes con materiales tales como separador de matriz o acrílicos curados con luz. A continuación, el laminado termoplástico se calienta y después se conforma al vacío alrededor de los moldes aumentados de la arcada dental. El efecto neto de este método es un aparato dental común rígido “sobredimensionado”.

10  
15

Un tercer tipo de aparato dental común rígido, utilizado con menos frecuencia, es un aparato dental común rígido bilaminado fabricado con laminados de materiales, que abarcan desde espumas porosas blandas a películas no porosas rígidas. Las partes cóncavas no porosas, rígidas termoplásticas de estos aparatos dentales bilaminados encierran y soportan una capa interna de espuma porosa blanda.

20

Un cuarto tipo de bandeja dental sustituye los aparatos dentales comunes rígidos por bandejas de espuma blanda en forma de U desechables que pueden ser envasadas individualmente y pueden ser saturadas con una cantidad medida previamente de la composición de la presente invención. El material de espuma blanda es generalmente un material plástico de célula abierta. Dicho dispositivo está comercializado por Cadco Dental Products de Oxnard, Calif. con el nombre comercial VitalWhite™. Estas bandejas de espuma blanda pueden comprender un material de soporte (p. ej. un material de soporte plástico de celda cerrada) para minimizar la elución del principio activo del dispositivo, en la cavidad oral para minimizar la ingestión por parte del paciente y/o la irritación de los tejidos de la cavidad oral. De forma alternativa, la bandeja de espuma blanda es envainada por un polímero flexible no poroso, o la espuma de celda abierta está unida a la pared frontal interior del aparato dental y/o a la pared posterior interior del aparato dental. El experto en la técnica reconocerá y apreciará rápidamente que las presentes composiciones orales deben ser lo suficientemente espesas para que no escapen simplemente entre la estructura de celda abierta de la espuma, y deben ser lo suficientemente finas para pasar lentamente por la espuma de celda abierta a lo largo del tiempo. En otras palabras, el material de espuma de celda abierta tiene una separación estructural interna clasificada con respecto a la viscosidad de las composiciones orales para absorber y dejar que la composición oral pase a través del mismo.

25  
30  
35

Un ejemplo de material de celda cerrada es una poliolefina de celda cerrada comercializada por la división Voltek de Sekisui America Corporation de Lawrence, Mass. con el nombre comercial Volora que tiene de 1/32 pulg a 1/8 pulg de espesor. Un material de celda cerrada también puede comprender un material polimérico flexible. Un ejemplo de un material de celda abierta es una espuma de polietileno de celda abierta comercializada por la división Sentinel Foam Products de Packaging Industries Group, Inc. de Hyannis, Mass. con el nombre comercial Opcell que tiene de 1/16 pulg a 3/8 pulg de espesor. Otras espumas de celda abierta útiles en la presente memoria incluyen materiales de espuma de celda abierta hidrófilos tales como los polímeros de hidrogel (p. ej., la espuma Medicell™ comercializada por Hydromer, Inc. Branchburg, J.J.). La espuma de celda abierta también puede ser material de espuma de celda abierta hidrófilo embebido con agentes para transmitir una absorción elevada de fluidos, tales como poliuretano o polivinilpirrolidona químicamente embebidos con diferentes agentes.

40  
45

50 Preparación de las presentes composiciones orales en forma de una emulsión

Principalmente, la preparación de emulsiones es bien conocida en la técnica y se puede utilizar cualquier proceso de fabricación adecuada para elaborar la emulsión; véase, por ejemplo, *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19<sup>a</sup> ed., vol. II, Capítulos 20, 80, 86, etc. Por lo general, los componentes se separan en los que son solubles en aceite y los que son solubles en agua. Se disuelven en sus respectivos disolventes mediante calentamiento, si es necesario. Las dos fases se mezclan a continuación, y el producto se agita y se enfría. Tras combinar las fases, las presentes composiciones multifase, preferiblemente en forma de emulsiones agua/aceite, se pueden agitar o someter a cizalladura mediante diversos métodos, que incluyen agitación, agitación intermitente, mezclado por alto cizallamiento, o utilizando mezcladores de alta velocidad, mezcladores, molinos coloidales, homogeneizadores, o técnicas ultrasónicas. Se encuentran disponibles varios métodos de prueba para confirmar el tipo de composiciones multifase, preferiblemente en forma de emulsión agua/aceite, preparadas. Estos métodos de ensayo incluyen pruebas de dilución, pruebas de conductividad, microscopía y métodos de ensayo con disolución de tintes. Se proporciona una descripción adicional de los métodos de ensayo en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19<sup>a</sup> ed., volumen 1, 1995, págs. 282-283.

55  
60

65 En particular, las composiciones multifase preferiblemente en forma de emulsión agua/aceite de la composición oral según se describe en la presente memoria se preparan de forma adecuada del siguiente modo: Disolver el principio



activo en la fase acuosa; a continuación, combinar la fase acuosa y la fase hidrófoba en un recipiente de mezclado y mezclar bien con cualquier medio conocido en la técnica; se puede utilizar, por ejemplo, un Speed-mixer (de Flactek Inc., Landrum, SC) para elaborar las composiciones multifase, preferiblemente en la forma de emulsión agua/aceite de la presente invención. El procedimiento de mezclado de las series SpeedMixer™ se basa en la doble rotación del recipiente de mezclado utilizando un mezclado centrífugo asimétrico doble. Esta combinación de fuerzas centrífugas que actúan sobre diferentes niveles permite un mezclado muy rápido de todo el recipiente. De forma opcional, la composición oral puede calentarse, si es necesario, para facilitar la disolución del principio activo o el mezclado. También se pueden añadir saborizantes o edulcorantes a una de las fases de la composición oral, según se desee. A continuación, la composición oral se puede añadir al soporte de suministro, según se desee.

Métodos para usar las composiciones y/o sistemas de suministro

La presente invención se puede aplicar a los dientes de un consumidor en la consulta del dentista por un profesional de la salud bucodental, o bien por el consumidor en su propio domicilio. Por lo general, el período de tratamiento recomendado es un período de tiempo suficiente para conseguir el efecto deseado.

En la práctica de la presente invención, el usuario aplica la composición oral de la presente memoria que contiene el principio activo para obtener el efecto deseado a al menos una parte de la cavidad oral o uno o más dientes. La composición oral se puede aplicar con un dispositivo para pintura, una jeringa, o jeringa de dosis unitaria, tubo para apretar, un cepillo, un aplicador con punta de peine o cepillo, un aplicador de espuma, o similares, o incluso con los dedos. La composición oral se puede aplicar directamente o se puede combinar también con un soporte de suministro, p. ej., tal como una tira de material, bandeja dental y/o material en esponja y, posteriormente, aplicar a los dientes. Preferiblemente, las composiciones orales y/o sistemas de suministro de la presente memoria son prácticamente imperceptibles cuando se aplican a los dientes. Al cabo de un período de tiempo deseado, se puede retirar fácilmente la composición oral residual frotando, cepillando o aclarando la superficie oral.

En general, no es necesario preparar los dientes antes de aplicar la presente composición oral. Por ejemplo, el usuario puede optar por cepillar los dientes o aclarar la boca antes de aplicar las composiciones orales de la presente invención, pero no se requiere que las superficies de la cavidad bucal estén limpias, ni se sequen ni humedezcan excesivamente con saliva o agua antes de la aplicación. Sin embargo, se cree que esta adhesión a la superficie del esmalte mejorará si los dientes están secos antes de la aplicación.

Los dispositivos de bandeja dental se pueden utilizar de la siguiente forma. El paciente o profesional de la salud bucodental dispensa la presente composición oral dentro de un aparato dental flexible o rígido y, a continuación, el participante coloca el aparato sobre la arcada dental del participante (o encaja el dispositivo alrededor de los dientes para mantener la bandeja en posición). Por lo general, el período de tratamiento recomendado es un período de tiempo suficiente para conseguir el efecto deseado como se ha descrito anteriormente. Al finalizar el período de tratamiento, se retira el aparato dental, se limpia con agua para eliminar cualquier composición oral remanente, y se guarda a continuación hasta la siguiente aplicación.

Las composiciones orales y sistemas de suministro anteriormente descritos se pueden combinar en un kit que comprende: 1. la presente composición oral y 2. instrucciones de uso; o que comprende: 1. la presente composición oral, 2. instrucciones de uso, y 3. un soporte de suministro. Además, si el diente va a ser irradiado con radiación electromagnética, el kit puede también comprender una fuente de radiación electromagnética de la longitud de onda adecuada e instrucciones de uso, de modo que el kit puede ser utilizado por los consumidores de una manera conveniente.

Las composiciones orales de esta invención son útiles para su aplicación tanto a personas como a otros animales (p. ej., animales de compañía, de zoo o domésticos).

Tratamiento con radiación electromagnética opcional

Las composiciones orales según se describe en la presente memoria pueden utilizarse para blanquear los dientes y/o eliminar manchas de las superficies dentales. Además, la eficacia de blanqueamiento se puede aumentar de forma adicional dirigiendo la radiación electromagnética de una longitud de onda adecuada hacia al menos un diente. Una longitud de onda adecuada puede ser cada longitud de onda que corresponda a una banda de absorción máxima del diente y/o la mancha dental a blanquear. Por ejemplo, la composición oral puede irradiarse con radiación electromagnética con una o más longitudes de onda en el intervalo de aproximadamente 200 nm a aproximadamente 1700 nm. La radiación electromagnética puede dirigirse hacia al menos un diente. Además, se puede irradiar más de un diente en paralelo. La radiación electromagnética puede tener una intensidad máxima a una longitud de onda en el intervalo de aproximadamente 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, o 445, 446 nm a aproximadamente 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 481, 485, 490, 495, o 500 nm o cualquier otro intervalo numérico que sea más estrecho y que esté abarcado por dicho intervalo numérico más amplio, como si dichos intervalos numéricos más estrechos estuvieran todos expresamente escritos en la presente memoria. Preferiblemente, la radiación electromagnética tiene una intensidad máxima a una longitud de onda en el intervalo de aproximadamente 425 nm a aproximadamente 475 nm y, más preferiblemente, de aproximadamente 445 nm a aproximadamente 465 nm, o en donde la longitud de onda de máxima intensidad de la radiación electromagnética es similar a la longitud de onda a la que la mancha

absorbe la mayor cantidad de radiación electromagnética. La radiación electromagnética puede dirigirse hacia al menos un diente durante parte o durante la totalidad del tiempo de uso de la composición oral o después de haber retirado la composición oral del diente. La radiación electromagnética puede aplicarse al menos durante un período de tiempo suficiente para el blanqueamiento, p. ej., durante al menos aproximadamente 1 minuto, preferiblemente durante al menos aproximadamente 5 minutos y, más preferiblemente, durante al menos aproximadamente 10 min. La radiación electromagnética se puede aplicar utilizando el procedimiento descrito en US-2013/0295525. Preferiblemente, la composición oral según se describe en la presente memoria se aplica a al menos un diente y se mantiene en el al menos un diente durante un primer período de tiempo; después del primer período de tiempo, una radiación electromagnética se dirige hacia el al menos un diente durante un segundo período de tiempo, en donde el primer período de tiempo tiene una duración superior a 50 %, preferiblemente 80 % de una duración total de los períodos de tiempo primero y segundo; y, finalmente, la composición oral se retira del al menos un diente.

Las fuentes adecuadas de radiación electromagnética incluyen la fuente descrita en la presente memoria en la sección titulada "Protocolo clínico".

Si las composiciones orales descritas se combinan con radiación electromagnética, las composiciones orales son preferiblemente transparentes o traslúcidas a la radiación electromagnética con longitudes de onda de aproximadamente 200 nm a aproximadamente 1700 nm, preferiblemente transparentes o traslúcidas a longitudes de onda de radiación electromagnética según se ha descrito anteriormente. Preferiblemente, las composiciones orales descritas en la presente memoria permiten el paso de aproximadamente 10 %, 20 %, o 30 % a aproximadamente 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % de radiación electromagnética de aproximadamente 400 nm a aproximadamente 500 nm medida mediante espectrofotometría. Preferiblemente, las composiciones orales descritas en la presente memoria cuando se aplican con un espesor de aproximadamente 0,0001 cm, 0,001 cm, o 0,01 cm a aproximadamente 0,01 cm, 0,1 cm, o 0,5 cm de espesor, permiten el paso de aproximadamente 10 %, 20 %, o 30 % a aproximadamente 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % de radiación electromagnética de aproximadamente 400 nm a aproximadamente 500 nm. De forma adicional o alternativa, las composiciones orales descritas en la presente memoria cuando se aplican preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0,0001 g, 0,001 g, o 0,01 g a aproximadamente 0,01 g, 0,1 g, 1 g, o 5 g, en un soporte de suministro o bandeja con una superficie específica de aproximadamente 1 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 20 cm<sup>2</sup>, permiten el paso de aproximadamente 10 %, 20 %, o 30 % a aproximadamente 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % de radiación electromagnética de aproximadamente 400 nm a aproximadamente 500 nm.

La radiación electromagnética incidente sobre la superficie del diente o la superficie externa del soporte, preferiblemente una tira, en el intervalo de longitud de onda de aproximadamente 200 nm a aproximadamente 1700 nm, o de aproximadamente 200 nm a aproximadamente 1100 nm, o de aproximadamente 400 a aproximadamente 500 nm puede variar en intensidad de aproximadamente 0,1, 5, 10, 25, 50, 75, o 100 mW/cm<sup>2</sup> a aproximadamente 500, 250, 225, 205, 200, 175, 150, 125, 100, 75, 50, 25, 10, o 5, 1, 0,1 mW/cm<sup>2</sup> o cualquier otro intervalo numérico que sea más estrecho y que esté abarcado por dicho intervalo numérico más amplio, como si dichos intervalos numéricos más estrechos estuvieran todos expresamente escritos en la presente memoria.

#### Procedimiento para medir la intensidad de la radiación electromagnética

La intensidad de la radiación electromagnética se puede medir utilizando un espectrómetro (USB 2000+ de Ocean Optics) conectado a un cable de fibra óptica de 200 micrómetros UV-VIS con un corrector de coseno en la punta (OP 200-2-UV-VIS de Ocean Optics). El espectrómetro está conectado a un ordenador que ejecuta el software del espectrómetro (Oceanview 1.3.4 de Ocean Optics). La punta del cable de fibra óptica se sostiene apuntando hacia la fuente de luz en la ubicación en la que se va a medir la intensidad de luz. Los fotones recogidos en el detector de superficie son guiados a través del cable de fibra óptica al dispositivo de carga acoplada en el espectrómetro (CCD). El CCD cuenta los fotones que llegan al CCD durante un período de tiempo predeterminado a cada longitud de onda de 200 nm a 1100 nm, y utiliza un algoritmo de software para convertir estos conteos de fotones a irradiancia espectral (mW/cm<sup>2</sup>/nm). La irradiancia espectral se integra de 200 nm a 1100 nm mediante el software para producir la irradiancia absoluta (mW/cm<sup>2</sup>), que es la intensidad de la radiación electromagnética de 200 nm a 1100 nm. La irradiancia espectral se integra de 400 nm a 500 nm mediante el software para producir la irradiancia absoluta (mW/cm<sup>2</sup>), que es la intensidad de la radiación electromagnética de 400 nm a 500 nm.

Preferiblemente, la cantidad de composición oral aplicada al diente o el espesor de la composición oral aplicada al diente no hacen disminuir la transmisión de radiación electromagnética de aproximadamente 400 nm a aproximadamente 500 nm en más de aproximadamente 10 %.

Por comodidad de uso por parte del consumidor, la composición oral según se describe en la presente memoria puede proporcionarse como un kit que comprende la composición oral según se describe en la presente memoria, un portador de suministro para una aplicación más sencilla, una fuente de radiación electromagnética que emite radiación electromagnética en una longitud de onda adecuada e instrucciones de uso.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos no limitativos describen realizaciones de forma adicional. Pueden realizarse múltiples variaciones de estos ejemplos sin por ello abandonar el ámbito de la invención.

5

Estas composiciones orales se prepararon como se describe a continuación.

Concretamente, se prepararon lotes de 500 gramos del Ejemplo I-A, B, C, D pesando la solución acuosa de principios activos y vaselina en un recipiente Speedmixer, y mezclado en un Speedmixer a 800 RPM durante 5 segundos, 1200 RPM durante 5 segundos y 1950 RPM durante 2 minutos. Se rascaron las paredes del recipiente con una espátula de plástico, y el contenido se mezcló por segunda vez a 800 RPM durante 5 segundos, 1200 RPM durante 5 segundos y 1950 RPM durante 2 minutos. Se rascaron las paredes del recipiente con una espátula de plástico, y el contenido se mezcló por tercera vez a 800 RPM durante 5 segundos, 1200 RPM durante 5 segundos y 1950 RPM durante 2 minutos.

10

15 Ejemplo I

La composición oral del Ejemplo I-A, B, C, D se prepararon utilizando el procedimiento anteriormente descrito.

Ejemplo I	A (% en peso)	B % en peso	C % en peso	D % en peso
Solución acuosa 35 % de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> <sup>1</sup>	0,2857			
Solución acuosa al 35 % de SnF <sub>2</sub> (Fluoruro estanososo) <sup>2</sup>		1,2971		
Solución acuosa al 4 % de NaF (Fluoruro de sodio) <sup>3</sup>			2,5000	
Solución acuosa al 25 % de MFP (Monofluorofosfato de sodio) <sup>4</sup>				0,9720
Vaselina <sup>5</sup>	99,7143	98,7029	97,5000	99,0280
total	100	100	100	100
% Sustancia activa en la composición oral total	0,099995	0,454	0,1	0,243
RELACIÓN*	350,02	77	40	103

20

\* RELACIÓN de la concentración en porcentaje en peso de principio activo presente en la fase acuosa a la concentración neta en porcentaje en peso de principio activo presente en la composición global

- 1 Grado ultra cosmético de Solvay, Houston, Texas
- 2 Stella Chemifa Corporation, Osaka, Japón (disuelto en agua)
- 3 Sunlit Fluo & Chemical Company, Taiwán (disuelto en agua)
- 4 Hubei Xingfa Chemical, Hubei, China (disuelto en agua)
- 5 Grado G-2191 de Sonneborn, LLC., Parsippany, NJ

25

Ejemplos comparativos

Ejemplo Comparativo I

30

El ejemplo comparativo I se elaboró utilizando el procedimiento descrito anteriormente y se formuló sin principio activo.

Ejemplo Comparativo I	(% en peso)
Vaselina <sup>6</sup>	100,0000
total	100,0000
% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> en la composición total	0,0000

<sup>6</sup> Grado G-2191 de Sonneborn, LLC., Parsippany, NJ

35 Eficacia de blanqueamiento del Ejemplo IA frente al Ejemplo comparativo I

La eficacia de blanqueamiento del Ejemplo IA y del Ejemplo comparativo I se midieron siguiendo el protocolo clínico descrito en la presente memoria. Concretamente, fue un estudio clínico de grupo en paralelo, de dos tratamientos, en un solo centro, aleatorizado y llevado a cabo en 39 adultos que nunca habían recibido un tratamiento de blanqueamiento dental profesional, de compra sin receta, o de investigación. Todos los individuos tenían al menos 18 años, tenían los cuatro incisivos maxilares medibles y no tenían sensibilidad dental según declaración del propio individuo. Los individuos se asignaron aleatoriamente a tratamientos del estudio en función de los valores L\* y b\* y la edad. Los participantes se asignaron a uno de entre dos grupos de tratamiento:

40

- 45 • Ejemplo IA (22 individuos, L\* medio de 74,1 y b\* medio de 15,6) o

- Ejemplo comparativo I (17 individuos, L\* medio de 74,2 y b\* medio de 15,2)

5 Los maxilares anteriores de los individuos se trataron con la composición oral asignada a ellos durante 60 minutos una vez al día utilizando una tira de polietileno como soporte de suministro. Las tiras de polietileno tenían un tamaño de 66 mm x 15 mm y un espesor de 0,0178 mm. Se aplicaron de 0,6 gramos a 0,8 gramos de las composiciones orales a lo largo de cada tira de polietileno antes de su aplicación a los maxilares anteriores.

10 La distribución de las tiras maxilares asignadas y todas las aplicaciones fueron supervisadas por un empleado del centro clínico. Para cada tratamiento, los individuos llevaron una tira con la composición oral asignada a ellos durante un total de 60 minutos. Después de 50 minutos de uso de cada tira, un higienista entrenado aplicó radiación electromagnética hacia las superficies faciales de los maxilares anteriores durante 10 minutos. La radiación electromagnética se dirigió hacia los dientes a través de la tira y a través de la composición oral. La radiación electromagnética se suministró utilizando la fuente de radiación electromagnética descrita en la presente memoria en la sección titulada "Protocolo clínico". La intensidad de la radiación electromagnética de 400 nm a 500 nm medida en el eje central de cada cono de radiación electromagnética que sale en la superficie de salida de la ventana transparente a través de la cual pasa la radiación electromagnética hacia los maxilares anteriores fue de 205 mW/cm<sup>2</sup> según lo medido mediante el método descrito en la presente memoria.

20 Se tomaron imágenes digitales al inicio, y el día después de los tratamientos 3°, 7°, 10° y 14°.

El grupo que utilizaba el ejemplo IA mostró una reducción progresiva estadísticamente significativa (p<0,0001) en la coloración amarilla (-Δb\*) en cada momento con respecto al inicio; además, se observó un aumento en la luminosidad (ΔL\*) para este grupo el día después de los tratamientos número siete, diez y catorce (p<0,001).

25 El grupo que utilizaba el ejemplo comparativo I no presentó diferencia con respecto a los Valores iniciales después de tres, siete y diez aplicaciones, y mostró una ligera disminución estadísticamente significativa (p=0,0007) en la coloración amarilla (-Δb\*) después de catorce tratamientos; no se detectaron cambios en la luminosidad (ΔL\*).

30 Además, el grupo del ejemplo IA mostró una mayor reducción en la coloración amarilla -Δb\*) en comparación con el grupo correspondiente al ejemplo comparativo I en todos los momentos analizados.

La Tabla I muestra los resultados en detalle: Cambio promedio en la coloración amarilla desde el inicio (Δb*)	Ejemplo IA (0,099995 % de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> suministrado sobre una tira y utilizado con una fuente de radiación electromagnética descrita en la presente memoria en la sección titulada "Protocolo clínico")	Ejemplo Comparativo I (0 % de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> suministrado sobre una tira y utilizado con una fuente de radiación electromagnética descrita en la presente memoria en la sección titulada "Protocolo clínico")	% De mejora proporcionada por el Ejemplo IA en comparación con el Ejemplo comparativo I bajo las mismas condiciones
Después de 3 tratamientos (Día 4)	-0,607	0,073	> 800 %
Después de 7 tratamientos (Día 8)	-1,45	0,005	> 800 %
Después de 10 tratamientos (Día 11)	-1,70	-0,191	> 800 %
Después de 14 tratamientos (Día 15)	-1,95	-0,408	> 400 %

35 Estos resultados demuestran claramente la eficacia sorprendentemente alta del ejemplo IA (suministrado sobre una tira y utilizado con radiación electromagnética según se describe en la presente memoria) aunque tiene menos de 0,1 % de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

40 La relación de eficacia de blanqueamiento del ejemplo IA (suministrado en una tira y utilizado con radiación electromagnética según se describe en la presente memoria) medida siguiendo el protocolo clínico según se describe en la presente memoria y calculado como -Δb\* al porcentaje en peso neto de agente blanqueante presente en la composición oral total fue de 6,07, 14,5, 17,0 y 19,5 tras 3, 7, 10 y 14 tratamientos, respectivamente.

Estos resultados también demuestran claramente la eficacia sorprendentemente alta del Ejemplo IA (suministrado en una tira y utilizado con radiación electromagnética según se describe en la presente memoria) con respecto al Ejemplo comparativo I (suministrado en la misma tira y utilizado con la misma fuente de radiación electromagnética).

También es sorprendente que ninguno de los participantes en el estudio indicó haber experimentado sensibilidad dental a pesar de experimentar la alta eficacia del Ejemplo IA (suministrado en una tira y utilizado con una fuente de radiación electromagnética, como se describe en la presente memoria).

5 Ejemplo Comparativo II

10 El Ejemplo comparativo II es un producto de tira de blanqueamiento dental Crest Whitestrips con 5,25 % de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (de Procter & Gamble, Cincinnati, OH, EE. UU.). Se trata de un gel acuoso que contiene 5,25 % de peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>); y, puesto que es un gel acuoso, la relación de la concentración en porcentaje en peso de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> presente en la fase acuosa a la concentración neta en porcentaje en peso de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> presente en la composición total es 1.

Eficacia de blanqueamiento del ejemplo comparativo II (gel acuoso con 5,25 % de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

15 También se midió la eficacia de blanqueamiento de una segunda composición comparativa (ejemplo comparativo II) con una concentración final de 5,25 % de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en un gel acuoso siguiendo el protocolo clínico descrito en la presente memoria, salvo que se utilizó el producto comercialmente disponible especificado en el ejemplo comparativo II. Concretamente, el estudio del Ejemplo comparativo II fue un ensayo clínico controlado y un solo centro. La población objetivo fueron individuos adultos sin historial anterior de blanqueamiento dental. Los participantes fueron tratados con el gel acuoso comparativo anterior con 5,25 % de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (ejemplo comparativo II) suministrado sobre una tira de polietileno. El grupo (20 individuos, L\* medio de 72,8 y b\* medio de 16,4) llevó la tira durante 60 minutos una vez al día durante 14 días.

20 Se obtuvieron imágenes digitales al inicio y el día después de los tratamientos 7° y 14°. Los resultados del grupo que llevó el Ejemplo comparativo II (gel acuoso con 5,25 % de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) suministrado sobre una tira durante 60 minutos (mismo período que para el Ejemplo IA en la prueba clínica descrita anteriormente) se muestran en la tabla siguiente.

La Tabla II muestra los resultados en detalle:

Cambio promedio en la coloración amarilla desde el inicio ( $\Delta b^*$ )	Ejemplo IA (composición de la invención que contiene aproximadamente 0,1 % de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) (suministrada sobre una tira durante 60 minutos, y utilizada con una fuente de radiación electromagnética descrita en la sección titulada "Protocolo clínico")	Ejemplo Comparativo II (gel acuoso que contiene aproximadamente 5,25 % de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) (suministrado sobre una tira durante 60 minutos)
Después de 7 tratamientos (Día 8)	-1,45	-0,985
Después de 14 tratamientos (día 15)	-1,95	-1,43

30 Después de 7 tratamientos, el ejemplo comparativo II (gel acuoso con 5,25 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, suministrado sobre una tira durante 60 minutos) produjo un cambio medio en la coloración amarilla de -0,985 mientras que el ejemplo IA (también suministrado sobre una tira, y utilizado con una fuente de radiación electromagnética) proporcionó un cambio medio en la coloración amarilla de -1,45 a pesar de que tenía una concentración aproximadamente 5250 % menor de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> que el gel acuoso (0,1 % de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> frente a 5,25 % de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) utilizado en el Ejemplo comparativo II. De forma similar, después de 14 tratamientos, el Ejemplo comparativo II produjo un cambio medio en la coloración amarilla de -1,43 mientras que el Ejemplo IA proporcionó un cambio medio en la coloración amarilla de -1,95 a pesar de que tenía una concentración aproximadamente 5250 % menor de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> frente al gel acuoso (0,1 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> frente a 5,25 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Cabe señalar que el Ejemplo comparativo I, que tenía la misma fuente de radiación electromagnética descrita en la presente memoria pero con 0,0 % de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> proporcionó un cambio medio en la coloración amarilla de solo 0,005 y -0,408 tras 7 y 14 tratamientos respectivamente. Estos resultados también muestran claramente la eficacia sorprendentemente alta del Ejemplo IA (suministrado sobre una tira y utilizado con una fuente de radiación electromagnética según se describe en la presente memoria) a pesar de que tiene una concentración aproximadamente 5250 % menor de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> que el gel acuoso comparativo (0,1 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> frente a 5,25 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) utilizado en el ejemplo comparativo II.

45 También cabe destacar que la relación de la concentración en porcentaje en peso del agente blanqueante presente en la fase acuosa a la concentración neta en porcentaje en peso de agente blanqueante presente en la composición total del Ejemplo comparativo II es 1, mientras que el Ejemplo IA tiene una relación de 350,02.

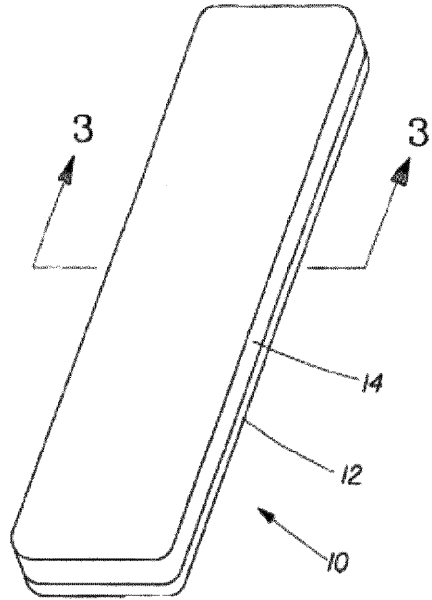
50 La relación de eficacia de blanqueamiento del Ejemplo comparativo II medida siguiendo el protocolo clínico según se describe en la presente memoria y calculada como  $-\Delta b^*$  al porcentaje en peso neto de agente blanqueante presente en la composición oral total fue de 0,19 y 0,27 tras 7 y 14 tratamientos, respectivamente. Esto es menor que la relación de eficacia de blanqueamiento del Ejemplo IA (suministrado en una tira y utilizado con una fuente de radiación electromagnética según se describe en la presente memoria) medida siguiendo el protocolo clínico según se describe en la presente memoria y calculada como  $-\Delta b^*$  al porcentaje en peso neto de agente blanqueante presente en la composición oral total que fue de 14,5 y 19,5, tras 7 y 14 tratamientos, respectivamente.

**REIVINDICACIONES**

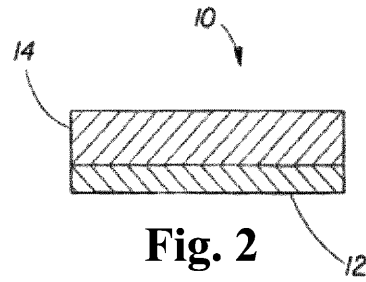
1. Una composición multifase para suministrar uno o más principio(s) activo(s) que comprende
  - 5 a) de 0,002 % a 5 % en peso de una fase acuosa;
  - b) una proporción predominante de una fase hidrófoba, en donde proporción predominante significa que el porcentaje en peso de la composición oral de la fase hidrófoba está en exceso con respecto al porcentaje en peso de la composición oral de la fase acuosa y en donde el punto de fusión de goteo de la fase hidrófoba está en el intervalo de aproximadamente 40 °C a 10 aproximadamente 70 °C y/o un valor de consistencia de penetración de cono de una fase hidrófoba usada en las presentes composiciones orales puede estar en el intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 300;
  - 15 c) uno o más principio(s) activo(s) comprendidos en la fase acuosa;

en donde la relación de la concentración en porcentaje en peso de principio activo presente en la fase acuosa a la concentración neta en porcentaje en peso de principio activo presente en la composición multifase total es al menos 20.
- 20 2. La composición multifase según la reivindicación anterior, en donde la relación de la concentración en porcentaje en peso de principio activo presente en la fase acuosa a la concentración neta en porcentaje en peso de principio activo presente en la composición multifase total es al menos 25, preferiblemente al menos 50, más preferiblemente al menos 100, más preferiblemente al menos 175, más preferiblemente al menos 350.
- 25 3. La composición multifase según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la cantidad neta de principio activo es de hasta 0,1 % en peso de la composición multifase, preferiblemente menor que 0,1 % en peso de la composición multifase, más preferiblemente en el intervalo de 0,01 % a 0,095 % en peso de la composición multifase, más preferiblemente en el intervalo de 0,05 % a 0,09 % en peso de la composición multifase.
- 30 4. La composición multifase según las reivindicaciones 1 o 2, en donde la cantidad neta de principio activo es de hasta 1 % en peso de la composición multifase, preferiblemente menor que 1 % en peso de la composición multifase, más preferiblemente en el intervalo de 0,1 % a 0,9 % en peso de la composición multifase, más preferiblemente en el intervalo de 0,2 % a 0,8 % en peso de la composición multifase, con máxima preferencia en el intervalo de 0,3 % a 0,7 % en peso de la composición multifase.
- 35 5. La composición multifase según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la fase acuosa es de 0,01 % a 2 % en peso de la composición multifase, preferiblemente de 0,01 % a 1 % en peso de la composición multifase, más preferiblemente de 0,01 % a 0,95 % en peso de la composición multifase.
- 40 6. La composición multifase según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición multifase comprende al menos 95 %, preferiblemente al menos 98 %, más preferiblemente al menos 99 %, más preferiblemente al menos 99,1 %, más preferiblemente al menos 99,5 % en peso de la fase hidrófoba.
- 45 7. La composición multifase según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la fase hidrófoba se selecciona de aceites comestibles no tóxicos, alcoholes grasos saturados o insaturados, siliconas, polisiloxanos, hidrocarburos alifáticos, triglicéridos de cadena larga, ésteres grasos y mezclas de los mismos, preferiblemente en donde la fase hidrófoba se selecciona de aceite mineral espesado con cera, aceite mineral espesado con polietileno, vaselina y mezclas de los mismos, más preferiblemente en donde la fase hidrófoba es vaselina.
- 50 8. La composición multifase según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición multifase es una emulsión agua/aceite, la fase hidrófoba es continua, o una combinación de estas.
- 55 9. La composición multifase según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la fase acuosa se distribuye en la fase hidrófoba en forma de gotículas, preferiblemente en donde la fase acuosa se distribuye con un diámetro de gotícula promedio en número en el intervalo de 0,01 micrómetros a 1000 micrómetros, más preferiblemente con un diámetro de gotícula promedio en número en el intervalo de 0,1 micrómetros a 1000 micrómetros, más preferiblemente con un diámetro de gotícula promedio en número en el intervalo de 1 micrómetro a 100 micrómetros.
- 60 10. La composición multifase según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la cantidad neta del principio activo en cada región de la fase acuosa es al menos 2 % en peso de la fase acuosa, preferiblemente en donde la cantidad neta del principio activo en cada gotícula de la fase acuosa es al menos 2 % en peso de la fase acuosa.
- 65

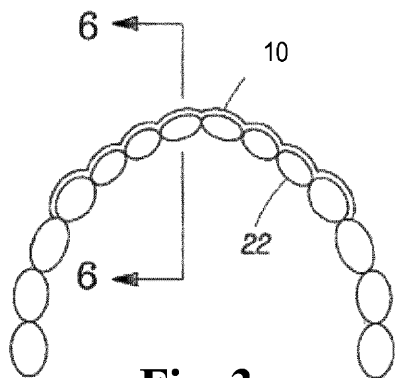
11. La composición multifase según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el uno o más principio(s) activo(s) comprenden uno o más principio(s) activo(s) para el cuidado bucal, preferiblemente comprenden agente(s) de remineralización, agente(s) anticáculos, una fuente de ion fluoruro, agente(s) antimicrobiano(s), agente(s) desensibilizante(s) de la dentina, agente(s) anestésico(s), agente(s) antifúngico(s), agente(s) antiinflamatorio(s), antagonista(s) H-2 selectivo(s), antagonista (s) de TRPM8 selectivo(s), agente(s) anticaries, nutriente(s), y mezclas de estos.
12. La composición multifase según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición multifase está prácticamente exenta de ácidos, prácticamente exenta de alcoholes, prácticamente exenta de un emulsionante, prácticamente exenta de un agente estabilizante, prácticamente exenta de un agente espesante o prácticamente exenta de una mezcla de los mismos, preferiblemente en donde la composición multifase está exenta de un emulsionante.
13. Un artículo que comprende la composición multifase según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un portador de suministro, en donde el portador de suministro es adecuado para portar la composición multifase, es compatible con el uno o más principio(s) activo(s) o una combinación de estos, preferiblemente en donde el portador de suministro es una tira y/o material ceroso o de masilla, más preferiblemente en donde el portador de suministro es una tira de polietileno, acetato de etilvinilo, poliésteres, alcohol etilvinílico, cera o plástico de polietileno.
14. La composición multifase según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para suministrar uno o más principio(s) activo(s).
15. Método cosmético para suministrar uno o más principio(s) activo(s) que comprende utilizar un artículo según la reivindicación 13 que comprende
- a) Aplicar la composición multifase al portador de suministro;
  - b) Aplicar el portador de suministro al área a la que se suministrará el uno o más principio(s) activo(s) de modo que el portador de suministro pone en contacto la composición multifase con el área;
  - c) dejar que la composición multifase permanezca sobre el área durante un período de tiempo, preferiblemente durante al menos 1 minuto, más preferiblemente durante al menos 10 minutos, aún más preferiblemente durante al menos 30 minutos y, con máxima preferencia durante al menos 60 minutos.
16. Método cosmético para suministrar uno o más principio(s) activo(s) a al menos un diente que comprende utilizar un artículo según la reivindicación 13 que comprende
- a) aplicar el portador de suministro al al menos un diente con una fuerza suficiente para dar forma al portador de suministro de manera que se adapte al menos parcialmente a la forma del al menos un diente;
  - b) retirar el portador de suministro configurado del al menos un diente,
  - c) aplicar la composición multifase al portador de suministro configurado;
  - d) volver a aplicar el portador de suministro configurado al al menos un diente de modo que se adapte al menos parcialmente a la forma del al menos un diente y ponga en contacto la composición multifase con la superficie del al menos un diente; y
  - e) dejar que la composición multifase permanezca sobre la superficie del al menos un diente durante un período de tiempo, preferiblemente durante al menos 1 minuto, más preferiblemente durante al menos 10 minutos, aún más preferiblemente durante al menos 30 minutos y, con máxima preferencia durante al menos 60 minutos.
17. El método cosmético según la reivindicación 15 o 16, en donde la composición multifase se aplica al portador de suministro de tal manera que la composición multifase comprende de 1 microgramo a 5000 microgramos, preferiblemente de 10 microgramos a 500 microgramos y, más preferiblemente de 50 microgramos a 100 microgramos de principio activo por centímetro cuadrado del portador de suministro.



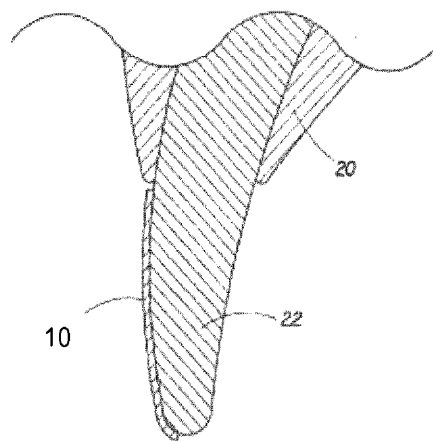
**Fig. 1**



**Fig. 2**

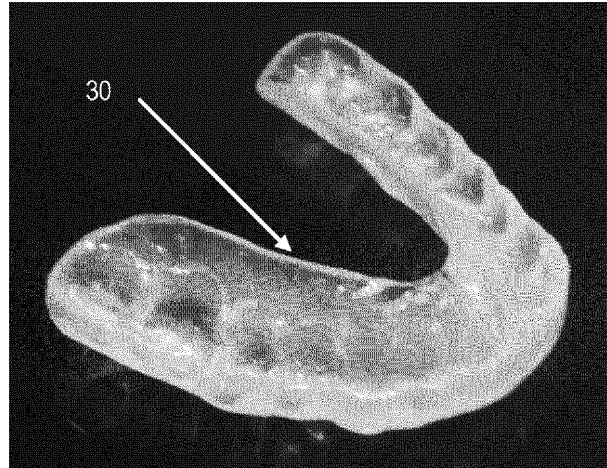


**Fig. 3**



**Fig. 4**





**Fig. 5**



**Fig. 6**