



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

A61K 6/00 (2006.01)*A61Q 11/02* (2006.01)*A61K 8/02* (2006.01)*A61K 8/22* (2006.01)*A61K 8/38* (2006.01)*A61K 8/42* (2006.01)*A61K 8/72* (2006.01)*A61K 8/73* (2006.01)*A61K 8/81* (2006.01)*A61K 8/86* (2006.01)*A61Q 11/00* (2006.01)**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: 2012116982/15, 27.04.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.04.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 27.04.2012

(43) Дата публикации заявки: 10.11.2013 Бюл. № 31

(45) Опубликовано: 27.05.2014 Бюл. № 15

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2358783 C2, 20.06.2009. WO
2005027768 A2, 31.03.2005. WO 2004103201 A2,
02.12.2004. WO 2006069236 A2, 29.06.2006

Адрес для переписки:

125424, Москва, Волоколамское шоссе, д.73,
оф.643, ООО"Наукоемкие технологии", пат. пов.
Куприяновой О.И.

(72) Автор(ы):

**Фельдштейн Михаил Майорович (RU),
Перепелица Галина Григорьевна (RU),
Хохлов Алексей Ремович (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Общество с ограниченной ответственностью
"Инновационные полимерные адгезивы"
(RU)****(54) ГИДРОФИЛЬНЫЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ К ДАВЛЕНИЮ БИОАДГЕЗИВ С
ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОЙ АДГЕЗИЕЙ К ЗУБАМ И КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ УХОДА ЗА ЗУБАМИ НА
ЕГО ОСНОВЕ**

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к адгезионным гидрогелевым композициям, которые предназначены для применения в полости рта. Гидрофильный чувствительный к давлению биоадгезив представляет собой нековалентный комплекс пленкообразующего полимера, по крайней мере, с одним из следующих комплементарных компонентов: полимерным сшивающим агентом, олигомерным сшивающим агентом, низкомолекулярным веществом или смесью, по меньшей мере, из двух указанных компонентов, где пленкообразующий полимер и полимерный сшивающий агент выбраны из класса гидрофильных полимеров. Компоненты биоадгезива взяты в количестве, которое обеспечивает получение комплекса, характеризующегося прилипанием к поверхности зубов и отсутствием липкости к другим тканям в

полости рта, с определенными параметрами температуры стеклования, модуля упругости G' , тангенса угла потерь, степени набухания в водной среде и предела набухания. Пленкообразующий гидрофильный полимер предпочтительно содержится в большей концентрации, чем другие компоненты адгезива, причем последние имеют комплементарные реакционноспособные функциональные группы, которые способны образовывать нековалентные водородные, электростатические или ионные связи с функциональными группами гидрофильного пленкообразующего полимера. В набухом состоянии «умный» гидрофильный чувствительный к давлению адгезив мягче, чем зубной субстрат, но тверже, чем мукозальные ткани в полости рта. Предлагается также композиция для ухода за зубами, включающая

гидрофильный чувствительный к давлению биоадгезив и один или несколько активных агентов, таких как агенты для отбеливания зубов, источники фторид-ионов, антимикробные агенты и т.д. Такие композиции находят применение, в

частности, в качестве пленок-стрипов или гелей для отбеливания зубов. В этом случае в качестве агента для отбеливания зубов, предпочтительно, используют пероксид. 2 н. и 54 з.п. ф-лы, 3 табл., 27 пр.

R U 2 5 1 7 1 4 2 C 2

R U 2 5 1 7 1 4 2 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 6/00 (2006.01) *A61Q 11/02* (2006.01)
A61K 8/02 (2006.01)
A61K 8/22 (2006.01)
A61K 8/38 (2006.01)
A61K 8/42 (2006.01)
A61K 8/72 (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01)
A61K 8/81 (2006.01)
A61K 8/86 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2012116982/15, 27.04.2012

(24) Effective date for property rights:
27.04.2012

Priority:

(22) Date of filing: 27.04.2012

(43) Application published: 10.11.2013 Bull. № 31

(45) Date of publication: 27.05.2014 Bull. № 15

Mail address:

125424, Moskva, Volokolamskoe shosse, d.73, of.643,
OOO"Naukoemkie tekhnologii", pat. pov.
Kuprijanovoj O.I.

(72) Inventor(s):

Fel'dshtejn Mikhail Majorovich (RU),
Perepelitsa Galina Grigor'evna (RU),
Khokhlov Aleksey Removich (RU)

(73) Proprietor(s):

Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju
"Innovatsionnye polimernye adgezivy" (RU)

(54) **HYDROPHILIC PRESSURE-SENSITIVE BIOADHESIVE WITH TARGETED ADHESION TOWARDS TEETH AND DENTAL CARE COMPOSITION BASED THEREON**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: group of inventions relates to adhesive hydrogel compositions intended for oral application. The hydrophilic pressure-sensitive bioadhesive is a non-covalent complex of a film-forming polymer with at least one of the following complementary components: cross-linking polymer agent, cross-linking oligomer agent, low-molecular weight substance, or with a mixture of at least two of said components, where the film-forming polymer and the cross-linking polymer agent are selected from a class of hydrophilic polymers. Components of the bioadhesive are taken in an amount which enables to obtain a complex which is characterised by adhesion to the surface of teeth and the lack of adhesion towards other tissues in the oral cavity with particular values glass transition temperature, modulus of elasticity G' , loss tangent, swelling degree in aqueous medium and swell ratio. The film-forming hydrophilic

polymer is preferably contained in a higher concentration than other components of the adhesive, wherein the latter have complementary reactive functional groups which are capable of forming non-covalent hydrogen, electrostatic or ionic bonds with functional groups of the hydrophilic film-forming polymer. In a swollen state, the "smart" hydrophilic pressure-sensitive adhesive is softer than the dental substrate but harder than the mucosal tissues in the oral cavity. Also disclosed is a dental care composition which contains the pressure-sensitive bioadhesive and one or more active agents, such as teeth whitening agents, fluoride sources, antibacterial agents etc. The preferred teeth whitening agent is a peroxide.

EFFECT: composition can be used as teeth whitening film-strips or gels.

56 cl, 3 tbl, 27 ex

C 2
2 5 1 7 1 4 2
R U

R U
2 5 1 7 1 4 2
C 2

Настоящее изобретение относится, в целом, к адгезионным гидрогелевым композициям, и более конкретно, к «умным» водоабсорбирующим чувствительным к давлению биоадгезионным пленкам, которые проявляют сильную адгезию к зубам, но не прилипают к прочим слизистым тканям в полости рта.

5 Изменение цвета зубов является широко распространенной проблемой, встречающейся у двух из трех взрослых людей. Изменение цвета зубов рассматривается как эстетический дефект и может быть особенно неприятным или вызывать проблемы в ситуациях и профессиях, где показ чистых и белых зубов имеет значение.

10 Зуб состоит из внутреннего слоя дентина и наружного защитного слоя, состоящего из твердой, но слегка пористой эмали. Природный цвет зуба белый от непрозрачного до полупрозрачного, или слегка кремовый. Окрашивание зубов появляется в результате воздействия на зубы таких соединений, как танины и другие полифенолы. Эти соединения захватываются белковым слоем на поверхности зубов или связываются с ним, и могут проникать в эмаль и даже в дентин. Иногда причиной окрашивания может служить источник внутри зуба, например, тетрациклин, который способен откладываться в

15 зубах при приеме его человеком в молодости.

Поверхностное окрашивание обычно можно удалить с помощью механической очистки зубов. Однако эмаль или дентин с измененным цветом не поддается механическим способам очистки зубов, и для удаления окраски требуются химические

20 способы, которые дают возможность проникать в структуру зуба. Наиболее эффективными средствами против изменения цвета зубов являются композиции, содержащие окислитель, например, перекись водорода, который способен реагировать с хромогенными молекулами, ответственными за изменение цвета, и либо обесцвечивать их, либо делать водорастворимыми, либо делать и то и другое.

25 В результате, композиции для отбеливания зубов, в основном, делятся на две категории: (1) гели, пасты или жидкости, включая зубные пасты, которые механически перемещаются по окрашенной поверхности зуба для удаления окрашивания зубов посредством абразивного разрушения поверхностной окраски; и (2) гели, пасты или жидкости, которые оказывают отбеливающее воздействие на зубы химическим способом

30 во время контакта с окрашенной поверхностью зуба в течение определенного периода времени, после которого препарат удаляют. В некоторых случаях вспомогательный химический способ, который может быть окислительным или ферментативным, дополняет механический способ.

Некоторые зубные композиции, такие как средства для чистки зубов, зубные пасты,

35 гели и порошки, содержат отбеливающие агенты, высвобождающие активный кислород или перекись водорода. Такие отбеливающие агенты содержат пероксиды, перкарбонаты и пербораты щелочных и щелочноземельных металлов или комплексные соединения, содержащие перекись водорода. Известно также, что для отбеливания зубов пригодны также пероксидные соли щелочных или щелочноземельных металлов.

40 Из множества пероксидов, доступных разработчикам рецептур композиций для отбеливания зубов, почти исключительно применяли перекись водорода (и ее продукты присоединения или ассоциированные комплексы, например перекись карбамида и перкарбонат натрия). Химия перекиси водорода хорошо известна, хотя конкретная природа ее взаимодействий с хромогенами зуба мало понята. Считается, что перекись

45 водорода разрушает хромогены зуба, окисляя ненасыщенные связи углерод-углерод, углерод-кислород и углерод-азот в молекулах окрашивающих веществ, таким образом обесцвечивая их, или переводя в растворимое состояние.

Родственный класс соединений, пероксикислоты, применялись в стиральных

порошках для эффективного отбеливания тканей, прежде всего, из-за их стабильности в растворе и их специфической способности к связыванию с определенными видами молекул окрашивающих веществ. Использовали ряд устойчивых твердых пероксикислот, включая дипероксиодекановую кислоту и магниевую соль монопероксифталевой кислоты. Другие пероксикислоты, такие как пероксиуксусная кислота, доступны в виде растворов с равномерным распределением уксусной кислоты, перекиси водорода, пероксиуксусной кислоты и воды. В качестве альтернативы в состав рецептуры вместе с предшественником пероксикислоты вводят пероксидный донор, например, перборат натрия или перкарбонат натрия. При контакте с водой пероксидный донор высвобождает перекись водорода, которая затем взаимодействует с предшественником пероксикислоты с образованием самой пероксикислоты. Примеры пероксикислот, получаемых *in situ*, включают в себя пероксиуксусную кислоту (из перекиси водорода и тетраацетилэтилендиамина) и пероксинонановую кислоту (из перекиси водорода и сульффоната нонаноилоксибензола).

Пероксикислоты применяли также в композициях по уходу за полостью рта для отбеливания окрашенных зубов. В патенте США №5279816 описан способ отбеливания зубов, содержащий применение состава с пероксиуксусной кислотой, имеющий кислый pH. В европейском патенте №545594 A1 описано использование пероксиуксусной кислоты для приготовления композиции для отбеливания зубов. Пероксиуксусная кислота может присутствовать в композиции, или, альтернативно, может быть образована *in situ* в процессе применения при соединении источника перекиси с предшественником пероксиуксусной кислоты. Например, в патенте США №5302375 описана композиция, в которой пероксиуксусная кислота образуется в носителе *in situ* при соединении воды, ацетилсалициловой кислоты и растворимого в воде перкарбоната щелочного металла.

Наиболее распространенным агентом, применяемым для отбеливания зубов, является перекись карбамида. Перекись карбамида применялась стоматологами в течение нескольких десятилетий в качестве антисептика для полости рта, а отбеливание зубов было выявлено как побочный эффект при продолжительном времени контакта. Продаваемые без рецепта композиции 10% перекиси карбамида доступны как GLY-OXIDE[®] от компании «Marion Laboratories», и как PROXIGEL[®] компании «Reed and Carnrick». Они представляют собой мало вязкие композиции, которые для обеспечения контакта с зубами необходимо помещать в капу или подобный контейнер. Отбеливающий гель, который способен удерживать удобно подогнанную стоматологическую капу на месте в течение длительного периода времени, доступен под торговой маркой OPALESCENCE[®] компании «Ultradent Products, Inc.», в South Jordan, Utah.

Чтобы такие композиции удерживались на месте, они должны представлять собой вязкую жидкость или гель. Использование стоматологических кап также требует, чтобы такая капа была удобно подогнана и подходила так, чтобы не оказывать давления или не вызывать у пользователя раздражения зубов или десен. Такие отбеливающие композиции обязательно должны быть достаточно липкими и вязкими, чтобы не поддаваться растворению в слюне.

В одном из способов для отбеливания зубов конкретного человека, дантист может изготовить индивидуальную капу для отбеливания зубов по слепку, сделанному с зубов пациента, и предписать использование окисляющего геля, который надо распределять по капе и периодически носить в течение времени от около 2 недель до около 6 месяцев, в зависимости от степени окрашивания зубов. Такие окисляющие композиции, обычно

упакованные в маленькие пластиковые шприцы или тубики, сам пациент непосредственно наносит в изготовленную по индивидуальному заказу стоматологическую капу для отбеливания, и держит во рту в течение времени контакта не менее примерно 60 минут, а иногда даже в течение от 8 до 12 часов. Медленная
5 скорость отбеливания по большей части является следствием самой природы составов, разработанных для поддержания стабильности окислительной композиции.

Например, в патенте США №.6368576, принадлежащем Jensen, описаны композиции для отбеливания зубов, которые предпочтительно применяются с капой, так, чтобы композиция удерживалась в положении, прилегающем к поверхностям обрабатываемых
10 зубов данного человека. Такие композиции называются материалами на клейкой основе, образованными путем соединения достаточного количества повышающего клейкость агента, например, карбоксиполиметилена, с растворителем, например, глицерином, полиэтиленгликолем или водой.

В другом примере в патенте США №5718886, принадлежащем Pellico, описана
15 композиция для отбеливания зубов в форме геля, содержащего перекись карбамида, диспергированную в безводном желеобразном носителе, который включает в себя многоатомный спирт, загуститель и ксантановую камедь.

Еще один пример описан в патенте США №6419905, принадлежащем Hernandez, который описывает применение композиций, содержащих перекись карбамида (0,3-
20 60%), ксилит (0,5-50%), соль калия (0,001-10%) и соль фтора (0,15-3%), приготовленных в виде геля, который содержит от 0,5 до 6 мас.% подходящего гелеобразующего агента.

Композиция для отбеливания зубов, которая прилипает к зубам, описана в патентах США №5989569 и №6045811, принадлежащих Dirksing. Согласно этим патентам, гель
25 содержит 30-85% глицерина или полиэтиленгликоля, 10-22% комплекса мочевина/ перекись водорода, 0-12% карбоксиполиметилена, 0-1% гидроксида натрия, 0-100% триэтаноламина (ТЭА), 0-40% воды, 0-1% ароматизатора, 0-15% цитрата натрия и 0-5% этилендиаминтетрауксусной кислоты. Предпочтительный гель по Dirksing имеет
30 вязкость от 200 до 1000000 сантипуаз при низких скоростях сдвига (менее 1 c^{-1}) и является достаточно адгезионным, чтобы избавиться от необходимости применения капы.

Доступные в настоящее время композиции для отбеливания зубов имеют
35 существенный недостаток, заключающийся в том, что они вызывают повышенную чувствительность зубов у более 50% пациентов. Чувствительность зуба может быть результатом продвижения жидкости по дентальным каналцам, которая воспринимается нервными окончаниями зуба благодаря присутствию в этих композициях глицерина,
40 пропиленгликоля и полиэтиленгликоля. Это может приводить в разной степени к повышению чувствительности зуба к воздействию тепла, холода, излишне сладких веществ и других причинных факторов.

Длительное воздействие на зубы отбеливающих композиций, практикуемых в
45 настоящее время, в дополнение к повышению чувствительности зубов влечет за собой ряд неблагоприятных эффектов. Такие неблагоприятные эффекты включают в себя выщелачивание кальция из слоя эмали при pH менее 5,5; проникновение в интактную эмаль и дентин отбеливающих агентов, риск повреждения пульпарной ткани; и разбавление отбеливающих композиций слюной, что приводит к их вымыванию из
50 стоматологической капы и последующему проглатыванию потребителем.

Некоторые окисляющие композиции (обычно с относительно высокими
55 концентрациями окислителей) наносят непосредственно на поверхность зуба пациента в стоматологическом кабинете под наблюдением стоматолога или специалиста по гигиене зубов. Теоретически, такие стратегии отбеливания зубов дают более быстрые

результаты и в целом лучше удовлетворяют пациентов. Однако из-за высокой концентрации окисляющих агентов, содержащихся в так называемых «офисных» композициях, они могут быть опасными для пациента так же, как и для практикующего врача, если с ними не обращаться с осторожностью. Мягкие ткани пациента (десны, губы и другие слизистые поверхности) должны быть сначала изолированы от потенциального воздействия активного окисляющего агента с использованием перфорированной каучуковой пластины (известной как каучуковая прокладка) так, чтобы выступали только зубы. В качестве альтернативы, мягкую ткань можно изолировать от используемых при отбеливании окислителей покрытием ее полимеризующейся композицией, которую формируют по контурам десен и затем дают ей затвердеть при экспозиции под высоко интенсивным источником света. После того, как мягкая ткань изолирована и защищена, практикующий врач может наложить окисляющий агент непосредственно на окрашенные поверхности зуба на определенный период времени или до достижения значительного изменения цвета зуба. Типичные результаты, полученные с помощью применения «офисного» отбеливания зубов, составляют примерно от 2 до 3 оттенков (по Указателю оттенков VITA, VITA Zahnfarbik).

Диапазон оттенков зубов по Указателю оттенков VITA варьирует от очень светлого (B1) до очень темного (C4). Полный диапазон цветов между этими двумя крайними точками на шкале степени белизны зубов составляют всего 16 оттенков.

Удовлетворенность пациента процедурой отбеливания зубов увеличивается с достигнутым числом изменения оттенков, при этом обычно принятое желательное минимальное изменение составляет примерно от 4 до 5 оттенков по шкале VITA.

В отношении отбеливающих продуктов по уходу за зубами желательно создание продуктов с использованием адгезионного гидрогеля, включающего отбеливающий агент для удаления окрашивания зубов человека. В высокой степени желательно создание композиций, которые не требуют использования стоматологических кап для обеспечения контакта между отбеливающим агентом и зубами. Такие продукты, в идеале, не должны вызывать, или вызывать минимальное повышение чувствительности зубов, должны сводить к минимуму или устранять утечку активного агента, что приводит к его проглатыванию потребителем, или к повреждению или раздражению десен или слизистых оболочек полости рта, должны обеспечивать более длительное ношение, постепенное растворение активного агента, улучшенную эффективность и лучшую переносимость пациентами. Желательно также создание отбеливающего продукта по уходу за зубами, который представляет собой твердую композицию и является самоприлипающей пленкой, но которая не прилипает к пальцам потребителя, или такого продукта, который не является твердым (например, жидкость или гель), а при высыхании образует пленку.

Такие композиции гидрогеля для отбеливания зубов и биоадгезионных пленок, которые прилипают к зубам на длительный промежуток времени и постепенно выделяют отбеливающий агент с контролируемой скоростью, описаны в патентных заявках США 2003/0152528, 2003/0235549, 2004/0105834 и 2006/0171906, принадлежащих P. Singh, G.W. Cleary, M.M. Feldstein, D.F. Vairamov и др. В данных заявках предложены композиции, состав которых содержит набухающий в воде водонерастворимый полимер, смесь гидрофильного полимера и комплементарного олигомера, способного к образованию водородных или электростатических связей с гидрофильным полимером, и отбеливающий агент, предпочтительно пероксид. Композиции находят применение для создания рецептур гелей или стрипов (снимаемых полосок) для отбеливания зубов, наносятся на зубы при необходимости их отбеливания, и затем удаляются при

достижения необходимой степени отбеливания. В некоторых вариантах реализации, композиции для отбеливания зубов полупрозрачны и содержат смесь агентов для отбеливания зубов. При этом первый отбеливающий агент выбран с таким расчетом, чтобы при контакте с влагой он постепенно выделял перекись и создавал щелочной рН, а второй отбеливающий агент выбран так, чтобы при контакте с влагой он быстро выделял перекись. Новая композиция для отбеливания зубов обеспечивает продолжительное выделение отбеливающего агента на высоком уровне и активируется влажностью без существенного набухания. Предпочтительная система для нанесения композиции на зубы является гибкой, самоприлипающей, и хорошо переносимой пользователями. Также раскрыты способы изготовления и использования данных композиций.

Наиболее коммерчески успешные из таких композиций лежат в основе отбеливающих стрипов «Crest 3D White Whitestrips[®] Advanced Seal», производимых компанией «Procter & Gamble» (см. заявку на патент США №2006/0171906 and PCT заявку № WO 2006/069236, принадлежащие P. Singh, E.S. Lee, A. Sagi, M.M. Feldstein, D.F. Bairamov). Данный продукт создан по технологии «Corplex[™]», которая сочетает принципы накожных чувствительных к давлению адгезивов (ЧДА), и биоадгезивов (БА) для создания идеального адгезионного баланса и закрепления стрипа на месте. Фундаментальные принципы данной технологии были впервые описаны в статье: G.W. Cleary, M.M. Feldstein, E. Beskar, CORPLEX[™] - A Versatile Drug Delivery Platform/or Dry and Wet Dermal and Mucosal Surfaces, Pharmatech, Business Briefing, 2003, p 1-4; и затем усовершенствованы и распространены на технологию молекулярного дизайна инновационных ЧДА с адаптированными для определенных целей свойствами, раскрытую в главе: M.M. Feldstein, G.W. Cleary, P. Singh, Hydrophilic Adhesives, в книге: I. Benedek, M.M. Feldstein (Editors), Technology of Pressure-Sensitive Adhesives and Products (Handbook of Pressure-Sensitive Adhesives and Products), CRC - Taylor & Francis, Boca Raton, London, New York, 2009, Chapter 7, pp.7-1 - 7-80; и в статье: D.F. Bayramov, P. Singh, G.W. Cleary, R.A. Siegel, A.E. Chalykh, M.M. Feldstein, Non-covalently crosslinked hydrogels displaying a unique combination of water-absorbing, elastic and adhesive properties, Polym. Int. 2008, vol.57, 785-790.

В сухом состоянии композиция проявляет незначительную или совсем не проявляет адгезию к сухим субстратам. Однако, если композиция поглощает более 12 мас.% влаги, или приводится в контакт с влажным субстратом, ее адгезия увеличивается, достигая высокого устойчивого уровня в области от 10 до 20 Дж/м² (см. статью P.E. Kireeva, M.V. Novikov, P. Singh, G.W. Cleary, M.M. Feldstein, Tensile properties and adhesion of water absorbing hydrogels based on triple poly(N-vinyl pyrrolidone) / poly(ethylene glycol) / poly(methacrylic acid - co - ethylacrylate) blends, J. Adhesion Sci. Technol. 2007, vol.21 №.7, p.531-557).

Активируемая во рту естественной влагой, такой, как слюна, адгезионная платформа в стрипах для отбеливания зубов по технологии Corplex[™] в ходе абсорбции влаги и набухания проявляет моментальную адгезию и немедленно принимает форму зуба, не сползая с него. После использования пленка ЧДА легко снимается с зубов, не оставляя остатка.

С этой целью, типичная система для отбеливания зубов по прототипу изобретения состоит из внутреннего отбеливающего слоя, разделенного нетканым слоем на верхнюю и нижнюю области. Верхняя область ламинирована к наружному покровному слою, состоящему из относительно гидрофобного, проницаемого полимера, содержащего от 1,0 мас.% до 30,0 мас.% отбеливающего агента. Наружный покровный слой образует собой также внешнюю поверхность системы при нанесении ее на зубы. С противоположной стороны поверхность нижней области внутреннего отбеливающего

слоя до использования покрыта удаляемой защитной антиадгезионной пленкой. Подходящей нетканой сеткой, разделяющей внутренний слой с отбеливающим агентом на два отдельных слоя, обычно является полиамид от компании «Spunfab».

5 Наружный покровный слой служит защитой многослойной отбеливающей системы от прилипания к слизистым тканям языка, десен и неба и также удерживает полосу на зубах. Нетканая сетка в адгезионном слое предотвращает сползание стрипа.

Таким образом, отбеливающие полоски «Advanced Seal tooth whitening strip» представляют собой четырехслойный агрегат. Специальный наружный слой надежно держит полосу на зубах. Отбеливающий слой поставляет тот же самый
10 высокоэффективный отбеливающий компонент, который используют профессиональные зубные врачи. Внутренний сетчатый слой плотно держит на зубах отбеливающий компонент, препятствуя распространению геля в другие области рта. Последняя защитная пленка создает для полосок устойчивую подложку для облегчения нанесения.

В типичном варианте реализации предложена система для отбеливания зубов «Advanced Seal tooth whitening system», состоящая из гибкой полоски или покровного слоя
15 (упоминаемого здесь также как "наружный слой") вместе с композицией для отбеливания зубов данного изобретения. Покровный слой может состоять из любого подходящего материала, например, полимера, тканого, нетканого материала, фольги, бумаги, каучука, или их комбинации, например слоистого материала. Покровный слой может быть
20 разрушающимся, как описано в патентной публикации США №2004/0105834. В общем случае, система будет также включать удаляемую защитную антиадгезионную пленку, которая покрывает композицию для отбеливания зубов до использования и предохраняет ее от воздействия воздуха.

В данном варианте реализации, система включает в себя два гибких, мягких слоя с
25 различной проницаемостью, при этом наружный слой в известной мере проницаем, но несколько менее, чем внутренний слой. Отбеливающий зубы агент содержится в обоих слоях, причем наружный слой, по существу, служит в качестве дополнительного резервуара отбеливающего агента (агентов). Наружный слой относительно гидрофобен, что предохраняет систему от прилипания к губам и выделения существенного количества
30 перекиси водорода в рот в противоположном от зубов направлении.

Таким образом, новая система «Crest Whitestrips[®] Advanced Seal» является довольно тяжеловесным многослойным агрегатом, который обычно включает два непрозрачных
35 элемента: полиамидную сетку во внутреннем адгезионном слое и наружную покровную пленку. Такая многослойная структура придает полоске заметную тяжесть, которая мешает пользователю говорить по телефону в течение процедуры отбеливания зубов. Кроме того, наличие непрозрачных слоев делает полосу видной на зубах и создает неудобство при ее использовании вне дома.

Задачей и техническим результатом изобретения является создание однослойной, высокоэффективной, тонкой, гибкой и прозрачной, либо полупрозрачной пленки для
40 отбеливания зубов для более продолжительного ношения, которая могла бы обеспечить конфиденциальность отбеливания зубов в любом месте, в любое время, находится ли пользователь в пути, разговаривает ли по телефону, пьет ли воду, непрерывно позволяя ему заниматься своими повседневными делами.

Кроме того, изобретение направлено на разработку отбеливающего зубы продукта для нанесения его в любое время, включая продукт для отбеливания зубов в ночное
45 время. Продукт может саморазрушаться после выделения активного агента, или после достижения желательного терапевтического, либо косметического эффекта, благодаря постепенному растворению в слюне полимерной пленки, являющейся более удобной

и хорошо переносимой пациентами.

Заявляемая композиция для отбеливания зубов обеспечивает постепенное выделение отбеливающего агента на высоком уровне и является активируемой влагой без существенного набухания. Предпочтительная система для нанесения композиции на 5 зубы, как будет подробно обсуждено ниже, является гибкой, самоприлипающей к зубам, но не прилипающей к слизистым тканям ротовой полости, невидима на зубах, в основном, хорошо переносима пользователями, постепенно разрушаясь при длительном ношении.

Поставленная задача решается тем, что гидрофильный чувствительный к давлению 10 биоадгезив представляет собой нековалентный комплекс пленкообразующего полимера, по крайней мере, с одним из следующих комплементарных компонентов:

полимерным сшивающим агентом,

олигомерным сшивающим агентом,

низкомолекулярным веществом,

15 или смесь, по меньшей мере, из двух указанных компонентов,

где пленкообразующий полимер и полимерный сшивающий агент выбраны из класса гидрофильных полимеров,

при этом компоненты биоадгезива взяты в количестве, обеспечивающем получение комплекса, характеризующегося прилипанием к поверхности зубов и отсутствием

20 липкости к другим тканям в полости рта, со следующими параметрами:

температура стеклования в набухшем состоянии - от 40 до -126°C

модуль упругости G' в набухшем состоянии - от 0,01 до 0,45 МПа,

тангенс угла потерь в набухшем состоянии от 0,78 до 1,20,

массовая доля воды в образце после набухания в течение 10 мин. (или степень

25 набухания в водной среде в течение 10 минут) - от 0,1 до 0,7,

предел набухания - от 1 до 15.

Биоадгезив может дополнительно содержать, по крайней мере, один пластификатор.

Пленкообразующий полимер и сшивающий агент взяты в массовом соотношении от

3:1 до 1:1. Температура стеклования комплекса измерена с помощью дифференциальной

30 сканирующей калориметрии в режиме нагревания со скоростью $20^{\circ}/\text{мин}$. В качестве

пленкообразующего полимера в биоадгезиве может быть использована поликислота,

а в качестве полимерного нековалентного сшивающего агента - полиоснование, или

возможен вариант, когда в качестве пленкообразующего полимера используют

полиоснование, а в качестве полимерного нековалентного сшивающего агента -

35 поликислоту. При этом поликислоту выбирают из полиакриловой кислоты,

полиметакриловой кислоты, полималеиновой кислоты, поливинилового спирта,

поливинилфенола, производных целлюлозы, содержащих карбоксильные, гидроксильные

группы, их смесей или сополимеров соответствующих мономеров друг с другом или с

другими мономерами, а полиоснование выбирают из поли-N-виниллактамов, поли-N-

40 виниламидов, поли-N-алкилакриламидов, поливиниламинов, соответствующих

сополимеров и других полимеров, содержащих аминогруппы, полиуретанов,

полипептидов, их сополимеров, белков, хитозанов, а также из смеси указанных

полиоснований. Пленкообразующий полимер является сополимером метакриловой

кислоты с алкилакрилатами или метакрилатами, или является сополимером малеиновой

45 кислоты с алкиловым эфиром винилового спирта, или является карбоксилсодержащим

производным целлюлозы. Пленкообразующий полимер может быть выбран из группы

сополимеров поли-N-винилпирролидона, поли-N-винилвалеролактама, поли-N-

винилкапролактама и их смесей или из поли-N-диалкиламиноалкилакрилата, поли-N-

диалкиламиноалкилметакрилата, поли-N-диалкилакриламидов, политриметиламмонийэтилметакрилата, поли-N-виниллактамов, сополимеров соответствующих мономеров и комбинаций любых вышеперечисленных полимеров. Пленкообразующий полимер может быть хитозаном. Хитозаном может быть и

5 полимерный сшивающий агент. Сшивающий агент включает один или несколько комплементарных полимеров и/или олигомеров, которые нековалентно сшивают пленкообразующий полимер в трехмерную, когезионно прочную макромолекулярную сетчатую структуру. В качестве сшивающего агента используют комплементарный

10 олигомер, содержащий на концах короткой цепи реакционные группы, при этом пленкообразующий полимер сшит комплементарным олигомером посредством водородных связей. Комплементарный олигомер выбран из группы, состоящей из полиспиртов, мономерных и олигомерных алкиленовых гликолей, полиалкиленовых гликолей, полиалкиленовых гликолей с карбоксильными группами на концах, полиалкиленовых гликолей с аминогруппами на концах, эфиров спиртов, алкандиолов

15 и карбоновых дикислот. Также комплементарный олигомер может быть выбран из группы, состоящей из полиалкиленгликолей и полиалкиленгликолей с карбоксильными группами на концах. В качестве низкомолекулярного вещества может быть использована мочевины, а также другие низкомолекулярные вещества, содержащие две или несколько

20 амино, гидроксильных, фенольных или карбоксильных групп в молекуле. Примеры других пригодных веществ, включают ди и трет-амины (например гистамин - 2-(4-имидазолил)этиламин), многоатомные спирты (например глицерин), или карбоновые кислоты (сукциновая, лимонная и т.п.). В качестве сшивающего агента и пластификатора может быть использован полиэтиленгликоль, преимущественно, полиэтиленгликоль 400. В качестве пластификатора также может быть использован низкомолекулярный

25 пластификатор, выбранный из группы, состоящей из диалкилфталатов, дициклоалкилфталатов, диарилфталатов, смешанных алкиларилфталатов, алкилфосфатов, арилфосфатов, алкилцитратов, сложных эфиров алкилцитратов, сложных эфиров лимонной кислоты, алкиладипатов, диалкилтартратов, диалкилсебацинатов, диалкилсукцинатов, алкилгликолятов, алкилглицератов, сложных

30 гликолевых эфиров, сложных глицериновых эфиров и их смесей. Низкомолекулярный пластификатор может быть выбран из группы, состоящей из диметилфталата, диэтилфталата, дипропилфталата, ди-2-этилгексилфталата, ди-изопропилфталата, диамилфталата, дикаприлфталата, трибутилфосфата, триоктилфосфата, трикрезилфосфата, трифенилфосфата, триметилцитрата, триэтилцитрата,

35 трибутилцитрата, ацетилтриэтилцитрата, тригексилцитрата, диоктиладипата, диэтиладипата, ди-2-метилэтиладипата, дигексиладипата, диэтилтартрата, дибутилтартрата, диэтилсебацината, дипропилсебацината, динонилсебацината, диэтилсукцината, дибутилсукцината, глицериндиацетата, глицеринтриацетата, глицеринмонолактатдиацетата, метилфталилэтилгликолята,

40 бутилфталилбутилгликолята, этиленгликольдиацетата, этиленгликольдибутирата, триэтиленгликольдиацетата, триэтиленгликольдибутирата, триэтиленгликольдипропионата и их смесей.

Содержание компонентов биоадгезива обеспечивает получение композиции в виде прозрачной или полупрозрачной пленки, которая приобретает белый цвет после

45 нанесения на зубы.

Поставленная задача также решается тем, что композиция для ухода за зубами включает перечисленный выше гидрофильный чувствительный к давлению биоадгезив и один или несколько активных агентов. В качестве активных агентов используют

вещества или их смеси, выбранные из группы: агенты для отбеливания зубов, агенты против зубного камня, источники фторид-иона, антимикробные агенты, противовоспалительные агенты, питательные вещества, антиоксиданты, антагонисты H₂, десенсибилизирующие вещества, противовирусные агенты, противогрибковые агенты, красящие агенты, хелатообразователи, поверхностно-активные вещества, пигменты и их смеси. Агент для отбеливания зубов выбран из группы, состоящей из пероксидов, хлоритов металлов, перкарбонатов, пероксикислот и их комбинаций. Пероксид выбран из группы, состоящей из перекиси водорода, перкарбоната кальция, перекиси карбамида и их смесей. Пероксид может быть органической перекисью, которая выбрана из группы, состоящей из диалкилпероксидов, диацилпероксидов, перекисей сложных эфиров, пероксидикарбонатов, перекисей кетонов и гидропероксидов. Диалкилпероксид является трет-бутил пероксидом или 2,2-бис-трет-бутилпероксипропаном. Диацилпероксид является перекисью бензоила или перекисью ацетона. Перекись сложного эфира является трет-бутилпербензоатом или трет-бутилпер-2-этилгексаноатом. Пероксидикарбонаты являются дицетилпероксидикарбонатом или дициклогексилпероксидикарбонатом. Перекись кетона является перекисью циклогексанона или перекисью метилэтилкетона. Гидропероксид является перекисью кумола или трет-бутилгидропероксидом. Агент для отбеливания зубов может быть хлоритом металла, выбранным из группы, состоящей из хлорита кальция, хлорита бария, хлорита магния, хлорита лития, хлорита натрия, хлорита калия, или гипохлоритом или диоксидом хлора. Композиция может содержать два или более различных агента для отбеливания зубов в количестве 0,1-60 мас.%. В качестве первого агента для отбеливания зубов используют агент, который инертен в сухой среде, но активируется при контакте с влагой с постепенным выделением, например, перекиси водорода, и образованием щелочного pH; в качестве второго агента для отбеливания зубов, используют агент, который инертен в сухой среде, но активируется при контакте с водным основанием с быстрым выделением, например, перекиси водорода. Первый агент для отбеливания зубов может быть перекисью карбамида, второй - перкарбонатом натрия. В качестве низкомолекулярного вещества используют вещество, стабилизирующее отбеливающий агент, например, мочевины.

Композиция может дополнительно содержать, по меньшей мере, одну добавку, выбранную из группы, состоящей из наполнителей, консервантов, регуляторов pH, мягчителей, загустителей, окрашивающих веществ, пигментов, красителей, светопреломляющих частиц, ароматизаторов, вкусовых агентов, подсластителей, стабилизаторов, связующих агентов, агентов для уменьшения липкости и усилителей проницаемости. Ароматизатор выбран из группы, состоящей из грушанки, перечной мяты, курчавой мяты, ментола, фруктовых ароматов, ванили, корицы, пряностей, ароматных масел и бальзамов, их комбинаций. Подсластитель выбран из группы, состоящей из сахарозы, фруктозы, аспартама, ксилита и сахарина.

Содержание компонентов обеспечивает получение композиции в виде гибкой пленки. Композиция может дополнительно содержать летучий растворитель, при этом содержание компонентов обеспечивает получение композиции в виде прозрачного или полупрозрачного раствора или геля. Кроме того, композиция может содержать абсорбирующий влагу наполнитель, в виде твердых частиц, или тканного, либо нетканого материала и быть выполнена с внешним полимерным покрытием, непроницаемым для перекиси водорода и воды. Содержание компонентов может обеспечивать получение пленки, растворяющейся или размокающей в слюне в течение от 30 минут до 24 часов, предпочтительно, от 30 мин до 8 час, а также получение пленки-

стрипа, нерастворимой в слюне, имеющей толщину от 50 до 500 мкм, предпочтительно от 100 до 350 мкм.

В одном из вариантов реализации предложен стрип (снимаемая полоска) для отбеливания зубов на основе «умного» абсорбирующего влагу чувствительного к давлению адгезива (ЧДА), который обладает высокой адгезией к зубам, но не прилипает к другим влажным тканям слизистой оболочки в полости рта (языку, деснам, небу).

В другом варианте реализации, композиция для отбеливания зубов содержит по меньшей мере один агент для отбеливания зубов, или включает смесь агентов для отбеливания зубов, причем первый отбеливающий агент выбран так, чтобы он при контакте с влагой постепенно выделял пероксид и формировал щелочное или кислые значение pH, а второй отбеливающий агент, выбран так, чтобы при контакте с влагой он быстро выделял пероксид.

В последующем варианте реализации предлагается композиция для отбеливания зубов, которая содержит смесь следующих веществ:

первый отбеливающий агент, который в сухой окружающей среде инертен, но при контакте с влагой активируется, выделяя перекись водорода;

второй отбеливающий агент, который в сухой окружающей среде инертен, но активируется при контакте с водной щелочью или кислотой; и

набухающий в воде, водонерастворимый полимер.

В данном варианте реализации поглощенная влага приводит к разложению отбеливающего агента со значительно более высокой скоростью с образованием свободных радикалов. Свободные радикалы реагируют с окрашенным зубом и удаляют окрашивание. Общим результатом как понижения, так и повышения pH, является более быстрое отбеливание. Набухающий в воде, водонерастворимый полимер может быть, например, целлюлозным полимером, к примеру, сложным эфиром целлюлозы, сополимером акриловой кислоты и/или акрилата, или смесью таких полимеров. Например, смесь сополимеров акриловой кислоты и/или акрилатов может быть преимущественно образована комбинацией анионного сополимера с катионным сополимером таким образом, чтобы сополимеры ассоциировали друг с другом посредством ионного связывания с образованием полимерной матрицы. Полимерная матрица на основе ионных связей уменьшает набухание композиции в водной среде, а также позволяет отбеливающему агенту оставаться в композиции дольше, чем было бы возможно в других случаях. Такие композиции обычно, хотя и не обязательно, содержат также сшитый гидрофильный полимер, например, ковалентно сшитый гидрофильный полимер, смесь гидрофильного полимера и комплементарного олигомера с относительно низкой молекулярной массой, который способен сшивать гидрофильный полимер с помощью водородных связей, или их комбинацию.

В следующем варианте реализации предлагается композиция для отбеливания зубов, которая содержит смесь:

- агента для отбеливания зубов, который в сухой среде инертен, но активируется в присутствии влаги; и

- по меньшей мере двух набухающих в воде полимеров, первый из которых является поликислотой, а второй - полиоснованием, и такие полимеры ассоциированы друг с другом ионным или водородным связыванием с образованием набухающей в воде водонерастворимой полимерной матрицы.

В данном варианте реализации предлагается полимерная матрица, связанная ионными или водородными связями, как описано выше, но композиция содержит единственный активируемый влагой зубоотбеливающий агент. Такие композиции в большинстве

случаев также будут содержать сшитый гидрофильный полимер, как описано выше.

В другом варианте реализации предлагается композиция для отбеливания зубов, которая содержит: от 1,5 мас.% до 30 мас.% гидрофильной полимерной смеси, состоящей из (а) ковалентно сшитого гидрофильного полимера, и/или (б) смеси гидрофильного полимера и комплементарного олигомера, способного соединиться с ним посредством водородных связей; от 40 мас.% до 90 мас.% по меньшей мере одного набухающего в воде водонерастворимого полимера; и по меньшей мере один агент для отбеливания зубов.

Композиция необязательно содержит низкомолекулярный пластификатор, и может также содержать по меньшей мере одну добавку, отобранную из группы, состоящей из наполнителей, консервантов, регуляторов рН, смягчителей, загустителей, красителей (например, пигментов, окрашивающих веществ, светопреломляющих частиц, и т.д.), вкусовых добавок (например, подсластителей, ароматизаторов), стабилизаторов, связующих агентов и веществ, способствующих отлипанию.

В предпочтительном способе использования композиции, композицию для отбеливания зубов наносят на зубы, которые нуждаются в отбеливании, и затем она постепенно разрушается или ее удаляют, когда достигнута определенная степень отбеливания. В некоторых вариантах реализации, композиция для отбеливания зубов полупрозрачна, и ее удаляют, когда пользователь удовлетворен степенью достигнутого отбеливания.

Еще один аспект изобретения относится к композиции, содержащей набухающий в воде водонерастворимый полимер, смесь гидрофильного полимера и комплементарного олигомера, способного к водородному связыванию с гидрофильным полимером, и агент, отобранный из группы, состоящей из пероксидов, перекиси карбамида, хлоритов металлов, перборатов, перкарбонатов, пероксикислот, и их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления этого изобретения раскрыты биоадгезионные композиции с целенаправленной адгезией к зубам, которые содержат нековалентный комплекс гидрофильного пленкообразующего полимера с комплементарным полимером, олигомером или низкомолекулярными соединениями в качестве платформы для зубоотбеливающих продуктов. Такие комплексы могут быть образованы водородным или ионным связыванием комплементарных компонентов.

«Умные» адгезионные композиции для отбеливания зубов настоящего изобретения обладают рядом существенных преимуществ по сравнению с прототипом. В частности «умные» био-ЧДА композиции:

- (1) обеспечивают легкость в обращении;
- (2) сильно прилипают к зубам, но не обладают адгезией к другим слизистым тканям языка, десен и неба в полости рта;
- (3) не требуют антиадгезионной пленки, защищающей отбеливающий зубы чувствительный к давлению биоадгезионный слой от прилипания к языку и оболочкам других слизистых тканей во рту;
- (4) легко поддаются модификации в процессе изготовления так, чтобы такие свойства, как адгезия, абсорбция, прозрачность, время разрушения и набухания могли быть регулируемыми и оптимизированы;
- (5) могут быть сформулированы таким образом, чтобы липкость увеличивалась или уменьшалась в присутствии влаги так, чтобы состав не был липким без увлажнения;
- (6) снижают до минимума вымывание отбеливающего агента из композиции в ротовую полость пользователя;
- (7) могут быть изготовлены в полупрозрачной форме, давая возможность

пользователю видеть степень отбеливания, не удаляя гидрогелевую композицию с зубов, или оставаться невидимыми на зубах;

(8) минимизируют повреждение десен или слизистых оболочек во рту;

(9) могут быть удобны и незаметны в носке;

5 (10) легко и без остатков удаляются с зубов;

(11) позволяют длительную продолжительную носку и поддерживаемое или контролируемое высвобождение отбеливающего агента;

(12) могут наноситься на зубы в любое время, днем и ночью, не ограничивая возможность пользователя говорить по телефону, вести переговоры, пить воду;

10 (13) обеспечивают эффективность производства, устраняя стадии ламинирования к наружной покровной пленке и включения в адгезионный слой с отбеливающим агентом нетканой сетки.

Перед подробным описанием настоящего изобретения должно быть понятно, что, если не указано иначе, настоящее изобретение не ограничивается конкретными
15 составами материалов или способами производства, поскольку они могут изменяться. Также должно быть понятно, что используемая в описании терминология предназначена только для цели описания конкретных вариантов реализации изобретения и не предназначена для его ограничения. Необходимо отметить, что, как используется в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа
20 включают в себя и объекты во множественном числе, если только контекст четко не указывает обратного. Так, например, упоминание "гидрофильного полимера" включает в себя не только отдельный гидрофильный полимер, но также и сочетание или смесь двух или более различных гидрофильных полимеров, упоминание "пластификатора" включает в себя сочетание или смесь двух или более различных пластификаторов, а
25 также отдельный пластификатор, и тому подобное.

В описании и формуле настоящего изобретения будет применяться следующая терминология в соответствии с определениями, указанными ниже.

30 Полимеры, связывающие протоны в ходе образования водородных связей с макромолекулами, содержащими комплементарные функциональные группы, называются здесь полиоснованиями.

Наоборот, полимеры, отдающие протоны в ходе образования водородных связей с макромолекулами, содержащими комплементарные функциональные группы, называются здесь поликислотами.

35 Определения "гидрофобных" и "гидрофильных" полимеров основываются на количестве паров воды, абсорбированных полимерами при 100% относительной влажности. В соответствии с этой классификацией гидрофобные полимеры абсорбируют только до 1% мас. воды при 100% относительной влажности ("RH"), в то время как умеренно гидрофильные полимеры поглощают 1-10 мас.% воды. Гидрофильные полимеры способны абсорбировать более 10 мас.% воды, а гигроскопичные полимеры
40 абсорбируют более 20 мас.% воды. "Набухающий в воде" полимер представляет собой полимер, который при погружении в водную среду абсорбирует по меньшей мере более 50 мас.% воды от его собственной массы.

Термин «сшитый» относится здесь к композиции, содержащей внутримолекулярные и/или межмолекулярные поперечные сшивки, возникающие благодаря ковалентным
45 или нековалентным связям. "Нековалентное" связывание включает в себя образование как водородных связей, так и электростатических (ионных) связей.

Термин "полимер" включает в себя линейные и разветвленные полимерные структуры, а также охватывает сшитые полимеры и сополимеры (которые могут быть или не быть

сшитыми), включая в себя, таким образом, блок-сополимеры, чередующиеся сополимеры, неупорядоченные сополимеры, и тому подобное. Соединения, упоминаемые здесь как "олигомеры", представляют собой полимеры с молекулярной массой ниже примерно 1000 дальтон, предпочтительно, ниже примерно 800 дальтон.

5 Термин "пленкообразующий гидрофильный полимер" относится к полимеру с рядом чередующихся полярных групп в основной цепи. В композиции изобретения пленкообразующий полимер присутствует в более высокой концентрации, чем каждый из других компонентов композиции, и именно эта более высокая концентрация определяет пленкообразующие характеристики.

10 В то время как пленкообразующий полимер (ПОП) является главным полимерным компонентом композиции изобретения, его комплементарный противоягент, способный нековалентно сшивать ПОП посредством водородных или электростатических связей, называется «нековалентным сшивателем» (НКС). НКС присутствует в композиции в меньшей концентрации, чем ПОП, хотя оба полимерных компонента могут
15 принадлежать к одному и тому же классу гидрофильных полимеров. Отношение между концентрациями ПОП и НКС (ПОП:НКС) определяет плотность нековалентной сетки и весь ряд физических свойств, включая механические свойства, растворимость, набухание и адгезию полимерной композиции.

Термин "гидрогель" используется в обычном смысле и относится к набухающим в
20 воде полимерным матрицам, которые могут абсорбировать существенное количество воды с образованием эластичных пленок, в которых "матрицы" представляют собой трехмерные сетки макромолекул, соединенных посредством ковалентных или нековалентных сшивков. Будучи помещенными в водную среду, сухие гидрогели набухают до объема, допустимого степени сшивки. Гидрогели обычно
25 преимущественно не растворимы в воде, но могут быть частично растворимыми в воде, или постепенно растворяться полностью.

Термин "гидрогелевая композиция" относится к композиции, которая содержит гидрогель или полностью состоит из гидрогеля. Также "гидрогелевые композиции" охватывают не только сами гидрогели, но и композиции, которые содержат гидрогель
30 и один или более негидрогелевых компонентов или составов.

Термины "липкость" и "липкий" являются качественными. Однако используемые здесь термины "нелипкий в значительной степени", "слегка липкий" и "липкий" могут быть оценены количественно с использованием величин по способу определения липкости РК1 или способу определения липкости TRBT или способу определения
35 липкости чувствительных к давлению адгезивов (ЧДА) на приборе Polyken Probe (компании Solutia, Inc.). Термин "нелипкий в значительной степени" используется для композиции со значением липкости меньше примерно 25 г·см/сек, термин "слегка липкий" относится к композиции, которая имеет значение липкости в пределах от примерно 25 г·см/сек до примерно 100 г·см/сек, а термин "липкий" относится к композиция со
40 значением липкости, по меньшей мере, 100 г·см/сек.

Термин "пластификатор" используется в обычном смысле и относится к соединению с относительно низкой молекулярной массой, которое смешивается с полимером или полимерной смесью и понижает их температуру стеклования и модуль упругости.

Термин "чувствительный к давлению адгезив" (ЧДА) относится к полимерным
45 материалам, которые образуют прочную адгезионную связь с какой-либо поверхностью при приложении очень небольшого внешнего давления (1-10 Па) в течение короткого периода времени (например, 1-5 секунд).

Термин "биоадгезив" означает гидрогель, который проявляет чувствительный к

давлению характер адгезии к сильно гидратированным поверхностям, таким как слизистые оболочки биологических тканей. В сухом состоянии классические биоадгезивы совсем не обладают или обладают незначительной адгезией к сухим субстратам, но становятся липкими при поглощении значительного количества влаги.

5 Термин «целенаправленная (селективная или избирательная) адгезия к зубам» означает здесь сильное прилипание к поверхности зубов и отсутствие адгезии к другим биологическим тканям в полости рта, таким как язык, губы, десны, небо, и слизистые оболочки щек.

10 Термин "когезия" относится к межмолекулярному притяжению между одинаковыми или комплементарными, самоассоциирующимися макромолекулами. Движущей силой межмолекулярной когезии являются водородные, электростатические и/или ионные связи между комплементарными макромолекулами. В полимерных композиционных материалах запутанность длинных цепей служит дополнительным фактором, вносящим свой вклад в высокую когезионную прочность.

15 Некоторые полимеры, несущие комплементарные (притягивающие) группы, называются "умными", "интеллектуальными" или "чувствительными к стимулам", поскольку они демонстрируют критические явления, такие как, например, фазовые переходы, которые могут быть вызваны внешними стимулами: изменениями температуры, рН среды, растворителя, ионного состава, электрического или магнитного
20 полей, света, и т.д. ЧДА можно рассматривать как "умные" материалы, потому что они проявляют различную адгезию к различным субстратам.

Термин "комплекс" или "интерполимерный комплекс" относится к ассоциации макромолекул двух или более комплементарных полимеров, которая формируется в результате благоприятных взаимодействий между их функциональными группами.

25 В интерполимерных комплексах высокая энергия когезии обеспечивается благодаря нековалентной сшивке полимерных цепей и образованию сетки ионных, электростатических или водородных связей. Водородные связи существенно слабее электростатических или ионных, тогда как ионные связи заметно слабее ковалентных. Тем не менее, что касается механической прочности и адгезии полимерной смеси,
30 сравнительно слабые межмолекулярные связи имеют преимущество перед сильными ковалентными связями. Будучи однажды разорванной, ковалентная связь не способна к восстановлению. Напротив, ионные, электростатические и водородные связи носят временный характер и при приложении механического напряжения или напряжения разрыва демонстрируют способность к переформированию и восстановлению в новом
35 месте. В результате вязкоупругая деформация и разрыв сеток ионных, электростатических и водородных связей в ЧДА могут потреблять значительно больше механической энергии, чем в ковалентно сшитых адгезивах. Таким образом, непостоянная природа сравнительно более слабого межмолекулярного взаимодействия вносит значительный вклад в прочность адгезионной связи.

40 Интерполимерные комплексы являются нековалентносшитыми трехмерными полимерными сетками (гелями), образованными благодаря ионным, электростатическим или водородным связям между комплементарными функциональными группами в их макромолекулах. Если два комплементарных полимера содержат ионогенные функциональные группы, то продукт их ассоциации называется полиэлектролитным
45 комплексом. Отличительная особенность "водородной связи" между протон-донорными и протон-акцепторными комплементарными группами состоит в том, что и реакционные группы и продукт их взаимодействия не несут электрического заряда.

"Электростатическая связь" является взаимодействием протон-донорных и протон-

акцепторных групп, которые первоначально не заряжены, но их взаимодействие сопровождается переносом протона и возникновением заряда. И, наконец, "ионная связь" является взаимодействием противоположно заряженных (катионной и анионной) групп с образованием ионной (солевой) связи.

5 Для целей настоящего изобретения весьма важно, что общим свойством интерполимерных комплексов является их нерастворимость в водных средах, даже в тех случаях, когда исходные полимеры легко растворимы. В то же время, обычно интерполимерные комплексы способны постепенно набухать в воде. В набухом состоянии они становятся медленно растворимыми, полностью или частично.

10 Растворимая часть интерполимерных комплексов называется золь фракцией. Нерастворимая часть интерполимерных комплексов известна как гель фракция.

Термин "свободный объем" полимера используется для определения незанятого или свободного пространства, доступного для сегментального движения макромолекул. Свободный объем материала представляет собой разницу между общим объемом массы
15 вещества и суммой объемов ядер и вибрационных объемов составных строительных блоков (атомов). В физике полимеров понятие свободного объема давно использовалось для интерпретации и объяснения молекулярной подвижности макромолекул наряду с такими фундаментальными свойствами и параметрами, как переход стеклования и температура стеклования, вязкоупругое, адгезионное и релаксационное поведение,
20 диффузия, и другие транспортные свойства полимерных систем. Наряду с энергией межмолекулярной когезии, свободный объем является фактором, управляющим величиной плотности энергии когезии, параметра растворимости и параметра взаимодействия Флори-Хаггинса.

Чувствительные к давлению биоадгезионные композиции, описанные в настоящем
25 изобретении, могут быть использованы в форме твердых пленок, гидрогелей и жидких растворов. Соответственно, адгезионные пленки могут либо постепенно растворяться в слюне в ходе их аппликации на зубы, либо быть нерастворимыми. Нерастворимые пленки подлежат удалению с зубов и в дальнейшем называются стрипами.

Для постепенного высвобождения одного или нескольких зубоотбеливающих агентов
30 желательно получить набухающую в воде водонерастворимую или постепенно растворяющуюся в слюне биоадгезионную гидрогелевую композицию, которая прочно прилипает к поверхности зубов, но остается не липкой к языку и другим слизистым тканям в полости рта. Композиции должны наноситься на зубы или в виде вязкого геля, или в виде однослойной, прозрачной или полупрозрачной пленки (стрипа) для
35 отбеливания зубов.

Термодинамическая модель адгезии, приписываемая главным образом Sharpe и Schonhorn. (L.H. Sharpe and H. Schonhorn, Chem. Eng. News 1963, vol.15, 67), является наиболее широко используемым в настоящее время подходом в науке об адгезии. Эта теория основана на допущении, что адгезив прилипает к субстрату благодаря
40 межатомным и межмолекулярным силам, возникающим на границе раздела фаз при достижении тесного контакта. Наиболее распространенные силы на границе раздела фаз представляют ванн-дер-ваальсовы силы и льюисовские кислотно-основные взаимодействия. Величина этих сил, как правило, может быть связана с фундаментальными термодинамическими количественными характеристиками, такими,
45 как свободная поверхностная энергия адгезива и субстрата. Формирование единой структуры проходит, в основном, через стадию контакта между жидкостью и твердым веществом, и поэтому критериями надлежащей адгезии становятся, по сути, критерии хорошей смачиваемости, хотя это необходимое, но недостаточное условие. Водородные

и электростатические связи, образующиеся между функциональными группами ЧДА композиции и зубной эмалью, вносят существенный вклад в прочность адгезионного соединения.

5 Главным компонентом зубной эмали является гидроксилapatит, называемый также гидроксилapatитом (ГАП). ГАП представляет собой природную форму минерала кальциевого апатита с формулой $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$, но обычно пишут $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$

10 имея в виду, что кристаллическая ячейка содержит две составные части. Ион OH^- в ГАП может быть замещен анионами фтора, хлора или карбоната с образованием фторapatита (ФАП), хлорapatита (ХАП) или карбонатного апатита (КАП). Содержание ГАП, ФАП, ХАП и КАП в эмали зуба составляет соответственно 75, 0,66, 4,4 и 19%. Наличие в эмали гидроксил-ионов приводит к тому, что наиболее прочные специфические (ионные) связи на границе раздела между поверхностью зуба и карбоксилсодержащим полимером (т.е. поликислотой) будут обеспечивать в результате адгезию к зубной эмали.

15 Поликислоты, пригодные для применения в зубных адгезивах, включают полиакриловую кислоту, полиметакриловую кислоту, полималеиновую кислоту, соответствующие сополимеры, и их смеси. Другими подходящими карбоксилсодержащими полимерами являются гиалуроновая кислота, альгиновая кислота и упомянутые ниже производные целлюлозы.

20 Минеральные соли являются материалами с высокой поверхностной энергией, образующими наиболее прочные адгезионные связи с полярными (гидрофильными) полимерами, обладающими высокой поверхностной энергией. Примеры пригодных протон-донорных полимеров, используемых в качестве основы для стоматологических адгезивов, включают в себя также полиспирты, полифенолы и гидроксил-содержащие производные целлюлозы, например, поливиниловый спирт, поливинилфенол, гидроксилалкилцеллюлозу.

25 Поскольку КАП в зубной эмали содержит подвижный протон в гидроксил анионе, протон-акцепторные полимеры (полиоснования), например полиакриламиды, поливиниламиды, поливинил лактамы, содержащие аминокгруппы акрилаты, метакрилаты, поливиниламин и хитозан, также могут проявлять адгезию к зубам.

30 Термин «мукоадгезия» был введен для адгезии полимеров к поверхности слизистого слоя. Слизистый слой состоит из мукуса, который выделяется бокаловидными клетками (гландулярными колончатými клетками эпителия) и является вязкоупругой жидкостью. Она покрывает внутренние органы, которые подвергаются воздействию внешней среды. 35 Основные компоненты, составляющие слюну, включают в себя воду и муцин (анионный полиэлектролит), в то время как другие компоненты включают в себя белки, липиды и мукополисахариды. Вода и муцин составляют >99% общего состава слизи, и из этого количества >95% составляет вода. Гелеобразную структуру слизи можно объяснить 40 межмолекулярным зацеплением гликопротеинов муцинового типа наряду с нековалентными взаимодействиями (например, водородными, электростатическими и гидрофобными связями), которые приводят к формированию гидратированной гелеобразной структуры и объясняют вязкоупругую природу слизи. (S. Roy, K. Pal, A. Anis, K. Pramanik, B. Prabhakar, Polymers in Mucoadhesive Drug Delivery System: A Brief Note, Designed Monomers and Polymers 2009, 12, 483-495).

45 Формирование водородных связей между функциональными группами полимеров и слизистым слоем играет важную роль. В общем случае, чем сильнее водородная связь, тем сильнее адгезия. Функциональные группы, ответственные за такой вид взаимодействия, включают гидроксильные, карбоксильные и аминокгруппы. Различные

полимеры, способные формировать сильные водородные связи, включают в себя поливиниловый спирт, акриловые производные, производные целлюлозы и крахмала. Кроме формирования водородных связей, наличие функциональных групп в структуре полимера может переводить полимерные цепи в состояние полиэлектролитов. Наличие
 5 заряженных функциональных групп в полимерной цепи оказывает заметное влияние на прочность биоадгезии. Обнаружено, что анионные полиэлектролиты формируют более сильную адгезию по сравнению с нейтральными полимерами. Различные мукоадгезионные полимеры, используемые для разработки буккальных систем подачи лекарств, включают в себя цианоакрилаты, полиакриловую кислоту,
 10 карбоксиметилцеллюлозу натрия, гиалуроновую кислоту, гидроксипропилцеллюлозу, поликарбофил, хитозан и геллановую камедь.

Различные классы полимеров были исследованы для потенциального использования в качестве мукоадгезивов. Они включают как синтетические полимеры, например, полиакриловую кислоту (ПАК), гидроксипропилметилцеллюлозу и производные
 15 полиметилакрилата, так и природные полимеры, например, гиалуроновую кислоту и хитозан. Среди этих различных возможных биоадгезионных полимерных гидрогелей ПАК рассматривается как хороший мукоадгезив. Однако, из-за высокой температуры стеклования и более высокой свободной энергии на границе раздела фаз, ПАК не смачивает поверхность слизистой оболочки до оптимального уровня, что приводит к
 20 слабому взаимопроникновению и взаимодиффузии полимера. Поэтому, чтобы улучшить эти свойства, ПАК сополимеризуют с полиэтиленгликолем (ПЭГ) или поливинилпирролидоном (ПВП) (B. Jasti, X. Li, G.W. Cleary, Recent Advances in Mucoadhesive Drug Delivery Systems, Busyness Briefing: PHARMATECH 2003, 194-196). Сильная адгезия карбоксилсодержащих поликислот к анионному полиэлектролиту на основе
 25 муцина оказалась неожиданным результатом, который можно объяснить способностью карбоксильных групп формировать очень устойчивые самоассоциаты.

Таким образом, несмотря на разные химические составы и структуры зубной эмали и муцина, одни и те же классы полимеров могут использоваться в качестве биоадгезионных платформ и для зубов, и для слизистых оболочек. В этой связи, каким
 30 же образом может обеспечиваться целенаправленность адгезии полимера к различным биологическим субстратам в полости рта?

Уместно отметить, что взаимодействие между адгезивом и субстратом представляет только один механизм, ответственный за чувствительную к давлению адгезию. Другим механизмом адгезии является конкуренция между механическими свойствами адгезива
 35 и субстрата. Фактически, как ранее было показано Фельдштейном, сила отслаивания под углом 180° , P , необходимая для разрыва адгезионной связи мягкого ЧДА с твердым субстратом, связана со свойствами ЧДА в массе уравнением (1):

$$P = kbl \frac{\pi NaD\tau}{k_B T} \sigma_b^2 \quad (1)$$

40 где k - постоянная, учитывающая межфазное взаимодействие между адгезивом и субстратом, b и l - ширина, и толщина адгезионного слоя, N - число сегментов размера a в цепи полимера, D - коэффициент самодиффузии сегмента полимера, τ - время релаксации ЧДА, k_B - постоянная Больцмана, T - температура (К), и σ_b - предельное
 45 напряжение растяжения ЧДА пленки при одноосном растяжении на разрыв (см. M.M. Feldstein, R.A. Siegel, Molecular and Nanoscale Factors Governing Pressure Sensitive Adhesion Strength of Viscoelastic Polymers, J. Polym. Sci., Polym. Phys. Ed., 2012, 50, 739-772). Величина σ_b является мерой когезионной прочности ЧДА материала, в то время, как фактор,

лежащий в основе коэффициента самодиффузии D , на молекулярном уровне связан со свободным объемом, доступном для самодиффузии цепи полимера. Физический смысл уравнения (1) состоит в том, что высокая адгезионная прочность ЧДА полимера является результатом компромисса между двумя взаимно противоречащими свойствами - высокой

5 молекулярной подвижностью, определяемой большим свободным объемом, и высокой энергией межмолекулярной когезии, контролирующей когезионную прочность ЧДА.

В свете уравнения (1), целенаправленная "умная" адгезия полимера к зубной эмали в полости рта является следствием различий в механических свойствах субстратов.

Высокая адгезия требует формирования хорошего адгезионного контакта, который

10 может быть достигнут между мягким адгезивом и твердым субстратом. Если адгезив тверже субстрата, то хороший адгезионный контакт и высокая адгезия не достигаются. Зубы являются твердым субстратом, тогда как язык, десны и другие слизистые ткани - мягкие субстраты. Таким образом, твердость различных тканей в полости рта служит главным инструментом, посредством которого "умный" био-ЧДА целенаправленно

15 распознает во рту свой целевой субстрат.

Другой фундаментальной проблемой, лежащей в основе составления рецептов и получения стрипов для отбеливания зубов, является совместимость биоадгезионной платформы с отбеливающим агентом. Разложение перекиси водорода быстрее протекает в щелочных водных растворах; таким образом, в качестве стабилизатора часто

20 добавляют кислоту. И напротив, в твердом состоянии перекись водорода стабилизируют формированием ее водородно-связанных комплексов с протон-акцепторными полимерами и низкомолекулярными веществами (например поли-N-винилпирролидоном), мочевиной, карбонатом натрия (см. C.W. Jones, Applications of Hydrogen Peroxide and Derivatives, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1999), но в

25 присутствии воды, кислот и других протон-донорных функциональных групп она разлагается (см. J.A. Dobado, J. Molina, D. Portal, Theoretical Study on the Urea-Hydrogen Peroxide 1:1 Complexes, J. Phys. Chem. A 1998, 102, 778-784).

Заявляемый подход к получению систем для отбеливания зубов основан на следующих методах:

30 1) Смешение компонентов рецептуры в сухом (расплавленном) состоянии с использованием одношнекового или двухшнекового экструдера;

2) Блокирование протон-донорных функциональных групп пленкообразующего полимера путем их комплексообразования с комплементарными протон-акцепторными функциональными группами низкомолекулярного или высокомолекулярного защитного

35 средства (протектора) перед введением перекиси водорода в поливочный раствор.

Если используют перекись карбамида, при повышении температуры плавление комплекса происходит в пределах 88-92°C, а разложение наступает при температуре выше 115°C.

Если отбеливающим агентом является пероксид карбоната натрия, термическая десорбция перекиси водорода имеет место выше 74°C, а разложение происходит выше

40 142°C.

При смешении компонентов отбеливающей системы в растворе, карбоксилсодержащий полимер надо сначала смешать с комплементарным стабилизатором перекиси водорода, чтобы заблокировать протоны карбоксильной

45 группы водородными связями, и отбеливающий агент добавить в последнюю очередь.

Подходящими стабилизаторами перекиси водорода в данном случае являются протон-акцепторные полимеры и низкомолекулярные соединения, которые включают, без какого-либо ограничения, гомо- и сополимеры N-виниловых лактамов, акриламидов,

полиуретаны, полимочевины, полипептиды, и низкомолекулярную мочевины.

В зубоотбеливающей композиции данного изобретения может использоваться один отбеливающий агент или их комбинация.

В первом варианте реализации изобретения предложена отбеливающая рецептура, которая содержит первый зубоотбеливающий агент, инертный в сухой среде, но активируемый влагой с выделением пероксида в щелочной среде, второй агент для отбеливания зубов, который при контакте с влагой в присутствии щелочи быстро выделяет пероксид, и по меньшей мере один набухающий в воде водонерастворимый полимер. Первый агент для отбеливания зубов может быть, например, продуктом присоединения (а) соли оксианиона и (б) перекиси водорода. Такие отбеливающие агенты включают без ограничения перкарбонат натрия ($2\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}_2$; также известный как пероксигидрат карбоната натрия и пероксикарбонат натрия), который в воде распадается на карбонат натрия и перекись водорода с увеличением pH раствора. Такие отбеливающие агенты включают также перборат натрия (NaBO_3), моногидрат пербората натрия, и тетрагидрат пербората натрия. Второй отбеливающий агент может представлять, например, перекись карбамида ($\text{CO}(\text{NH}_2) \cdot \text{H}_2\text{O}_2$; также известную как перекись мочевины, пероксид мочевины; перкарбамид; перекись водорода с мочевиной (1:1); гидроперит; гиперол; ортизон; пергидрит; пергидроль-мочевина; тенардол; мочевины с перекисью водорода (1:1); гидропероксид мочевины), или быть выбранным из любого числа других органических и неорганических соединений, которые в присутствии водной щелочи быстро выделяют перекись.

Набухающий в воде, водонерастворимый полимер способен, по крайней мере, в некоторой степени набухать при погружении в воду, при этом или совершенно не растворяясь в воде, или не растворяясь в избранной области pH среды, главным образом при pH по меньшей мере от около 7,5 до 8,5. Полимер может состоять из сложного эфира целлюлозы, например, ацетата целлюлозы, ацетат-пропионата целлюлозы (АПЦ), ацетат-бутирата целлюлозы (АБЦ), пропионата целлюлозы (ПЦ), бутирата целлюлозы (БЦ), пропионат-бутират целлюлозы (ПБЦ), диацетата целлюлозы (ДАЦ), триацетата целлюлозы (ТАЦ) или тому подобных полимеров. Эти сложные эфиры целлюлозы раскрыты в патентах США №1698049, 1683347, 1880808, 1880560, 1984147, 2129052 и 3617201, и могут быть получены известными в данной области техники способами, либо приобретены коммерчески. Имеющиеся в продаже сложные подходящие эфиры целлюлозы, включают в себя марки СА 320, СА 398, САВ 381, САВ 551, САВ 553, САР 482, САР 504, все от компании «Eastman Chemical Company», Kingsport, Tenn. Такие сложные эфиры целлюлозы обычно имеют среднюю молекулярную массу между приблизительно 10000 и приблизительно 75000.

Как правило, сложный эфир целлюлозы содержит смесь целлюлозы и мономерных звеньев сложного эфира целлюлозы. Например, коммерчески доступный ацетат-бутират целлюлозы содержит мономерные звенья ацетата целлюлозы, а также мономерные звенья бутирата целлюлозы и мономерные звенья неэтерифицированной целлюлозы. В изобретении предпочтительные сложные эфиры целлюлозы представляют собой композиции ацетат-бутирата целлюлозы и композиции ацетат-пропионата целлюлозы со следующими свойствами: в ацетат-бутирате целлюлозы содержание бутирата составляет 17-52%, ацетата - 2,0-29,5%, неэтерифицированного гидроксила - 1,1-4,8%, его молекулярный вес составляет 12000-20000 г/моль, температура стеклования T_g находится в пределах 96-141°C, и температура плавления - в пределах 130-240°C. В ацетат-пропионате целлюлозы содержание пропионата составляет 42,5-47,7%, ацетата

- 0,6-1,5%, незтерифицированного гидроксидов - 1,7-5,0%, его молекулярный вес составляет 15000-75000 г/моль, температура стеклования T_g находится в пределах 142-159°C, и температура плавления - в пределах 188-210°C. Подходящие целлюлозные полимеры обычно имеют удельную вязкость от около 0,2 до около 3,0 децилитр/грамм, предпочтительно от около 1 до около 1.6 децилитр/грамм, при температуре 25°C для образца весом 0,5 гр в 100 мл раствора фенола/тетрахлорэтана в весовом соотношении 60/40.

Другие предпочтительные набухающие в воде полимеры представляют собой акрилатные полимеры, обычно образующиеся из акриловой кислоты, метакриловой кислоты, метилакрилата, этилакрилата, метилметакрилата, этилметакрилата, диалкиламиноалкилакрилата, диалкиламиноалкилметакрилата, триалкиламиноалкилакрилата и/или триалкиламиноалкилметакрилата. Такие предпочтительные полимеры являются сополимерами акриловой кислоты, метакриловой кислоты, метилакрилата, этилакрилата, 2-диметиламиноэтилметакрилата и/или хлорида триметиламмонийэтилметакрилата.

Подходящими акрилатными полимерами являются сополимеры, доступные под торговой маркой «Eudragit» компании «Rohm Pharma» (Германия), в настоящее время «Evonik Industries». Сополимеры серий Eudragit® E, L, S, RL, RS и NE доступны в виде растворов в органическом растворителе, в виде водной дисперсии или в виде сухого порошка. Предпочтительными акрилатными полимерами являются сополимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата, такие как полимеры серии Eudragit L и Eudragit S. Особенно предпочтительными полимерами являются Eudragit L-30D-55 и Eudragit L-100-55 (последний сополимер представляет собой высушенную при распылении форму Eudragit L 30D-55, которая может быть растворена в воде). Молекулярная масса сополимеров Eudragit L 30D-55 и Eudragit L-100-55 составляет приблизительно 135000 дальтон с соотношением свободных карбоксильных групп к группам сложного эфира приблизительно 1:1. Данный сополимер Eudragit обычно не растворим в воде при pH ниже 5,5. Другим, особенно подходящим сополимером метакриловой кислоты и метилметакрилата является Eudragit S-100, который отличается от Eudragit L-30D-55 тем, что в нем соотношение свободных карбоксильных групп к сложноэфирным группам составляет 1:2. Eudragit S-100 не растворим при pH ниже 5,5, но в отличие от Eudragit L-30D-55 плохо растворим в воде при pH в диапазоне от 5,5 до 7,0. Этот сополимер растворим при pH 7,0 и выше. Можно также использовать Eudragit L-100, который обладает pH-зависимым профилем растворимости, промежуточным между Eudragit L-30D-55 и Eudragit S-100, до таких пределов, пока он становится не растворимым при pH ниже 6,0. Специалистами в данной области техники будет принято во внимание, что Eudragit L-30D-55, L-100-55, L-100 и S-100 могут быть заменены другими подходящими полимерами, имеющими сходные характеристики pH-зависимой растворимости.

Другие предпочтительные акрилатные полимеры являются катионными, например полимеры серии Eudragit E, RS, and RL. Eudragit E-100 и EPO являются катионными сополимерами диметиламиноэтилметакрилата и нейтральных метакрилатов (например, метилметакрилата), в то время, как полимеры Eudragit RS и Eudragit RL являются аналогичными полимерами, состоящими из нейтральных сложных эфиров метакриловой кислоты и малой доли триметиламмонийэтилметакрилата.

В данном варианте реализации изобретения, композиция может содержать единственный набухающий в воде, водонерастворимый полимер, как описано выше. В качестве варианта, может присутствовать смесь, по меньшей мере, двух набухающих в воде водонерастворимых полимеров. В последнем случае, служащая примером

композиция представляет собой комбинацию катионного набухающего в воде водонерастворимого полимера с анионным набухающим в воде водонерастворимым полимером таким образом, что полимеры ионно ассоциируются друг с другом и формируют полимерную матрицу. Например, катионный полимер может быть полимером на основе акрилата с боковыми четвертичными аммонийными группами или третичными амино-группами (как показано на примере сополимера Eudragit RS, Eudragit RL, Eudragit E), а анионный полимер может быть ионизированным полимером акриловой или метакриловой кислоты, например, сополимер Eudragit L или Eudragit S. Анионным полимером может также быть, например, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы.

Рецептура для отбеливания зубов в общем случае будет включать в себя сшитый гидрофильный полимер. Сшитый гидрофильный полимер может быть ковалентно сшитым, ионно-сшитым или сшитым через водородные связи. Сшивки в нем могут быть как внутримолекулярными, так и межмолекулярными, и рецептуры могут содержать любые комбинации таким образом сшитых полимеров. Гидрофильный полимер может быть сшит посредством сшивающего агента, например, низкомолекулярного комплементарного олигомера.

Пригодные для использования гидрофильные полимеры включают в себя повторяющиеся звенья мономера N-виниллактама, мономера карбоксивинила, мономера сложного винилового эфира, мономера сложного карбоксивинилового эфира, мономера виниламида и/или мономера гидроксивинила. Такие полимеры включают в себя, в качестве примера, поли-N-виниллактамы, поли-N-винилакриламиды, поли-N-алкилакриламиды, полимеры замещенной и незамещенной акриловой и метакриловой кислоты, поливинилового спирта (ПВС), поливиниламин, их сополимеры и сополимеры с другими видами гидрофильных мономеров (например, винилацетатом). Другие подходящие гидрофильные полимеры включают, но не ограничиваются полисахаридами; сшитыми акрилатными полимерами и сополимерами; карбомерами, например, гидроксированными виниловыми полимерами (именуемыми также интерполимерами), которые получают сшиванием моноолефинового мономера акриловой кислоты с полиалкиловым эфиром сахарозы (коммерчески доступны под торговой маркой Carbopol[®] от компании «B.F. Goodrich Chemical Company»); сшитыми акрилатными сополимерами акриламида натрия; желатином; растительными полисахаридами, например альгинатами, пектинами, каррагининами, или ксантаном; крахмалом и производными крахмала; а также галактоманнаном и производными галактоманнана.

Полисахаридные материалы включают в себя, например, сшитые, обычно водорастворимые производные целлюлозы, которые сшивают для получения водонерастворимых, набухающих в воде соединений, например, сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия (Na-КМЦ), сшитую гидроксиэтилцеллюлозу (ГЭЦ), сшитую частично свободную кислотную КМЦ, и гуаровую смолу, привитую на акриламид и соли акриловой кислоты в комбинации с соединениями дивинила, например, метиленабис-акриламидом. В пределах вышеупомянутого класса, наиболее предпочтительными материалами являются производные сшитой КМЦ, особенно сшитая натриевая соль КМЦ и сшитая ГЭЦ. Другие подходящие полисахариды включают гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ), гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ) и т.п..

Полезными здесь поли-N-виниллактамами предпочтительно являются гомополимеры или сополимеры из мономерных звеньев N-виниллактама с преобладающим количеством мономерных звеньев N-виниллактама в общем количестве мономерных звеньев сополимера поли-N-виниллактама. Предпочтительные для использования в связи с

данном изобретении поли-N-виниллактамы получают полимеризацией одного или более следующих мономеров N-виниллактама: N-винил-2-пирролидона; N-винил-2-валеролактама; и N-винил-2-капролактама. Неограничивающие примеры пригодных не N-виниллактамовых сомономеров, пригодных для сополимеризации с мономерными звеньями N-виниллактама, включают N,N-диметилакриламид, акриловую кислоту, метакриловую кислоту, гидроксиэтилметакрилат, акриламид, 2-акриламидо-2-метил-1-пропансульфониевую кислоту или ее соль, а также винулацетат.

Поли-N-алкилакриламиды включают в себя, в качестве примера, полиметакриламид и поли-N-изопропилакриламид. Полимеры карбоксивиниловых мономеров, как правило, получают из акриловой кислоты, метакриловой кислоты, кротоновой кислоты, изокротоновой кислоты, итаконовой кислоты и ее ангидрида, 1,2-дикарбоновой кислоты, например, малеиновой кислоты или фумаровой кислоты, малеинового ангидрида или их смесей, при этом предпочтительные гидрофильные полимеры в этом классе включают в себя полиакриловую кислоту и полиметакриловую кислоту, причем полиакриловая кислота является наиболее предпочтительной.

Предпочтительными здесь гидрофильными полимерами являются следующие: поли-N-виниллактамы, в частности, поливинилпирролидон (ПВП) и поливинилкапролактама (ПВК); поли-N-винулацетамиды, особенно сам винулацетамид; полимеры карбоксивиниловых мономеров, особенно полиакриловая кислота и полиметакриловая кислота; их сополимеры и смеси. Особенно предпочтительны ПВП и ПВК.

Молекулярная масса гидрофильного полимера не является критичной; однако средняя молекулярная масса гидрофильного полимера составляет, как правило, в пределах приблизительно от 20000 до 2000000, более типично, в пределах приблизительно от 200000 до 1000000.

Ковалентную сшивку можно выполнять несколькими способами. Например, гидрофильный полимер, или гидрофильный полимер и комлементарный олигомер могут быть ковалентно сшиты с использованием нагрева, радиации, или химического отверждающего (сшивающего) агента. Ковалентно сшитые полимеры можно также получить коммерческим путем, например, сшитая КМЦ натрия доступна под торговой маркой Aquasorb[®] (например, Aquasorb[®] A500) компании «Aqualon», подразделения компании «Hercules, Inc», а сшитый ПВП доступен под торговой маркой Kollidon[®] (например, Kollidon[®] CL и Kollidon[®] CL-M, измельченная до микронного размера форма сшитого ПВП, обе от компании «BASF»).

Для термического сшивания используют инициатор свободно радикальной полимеризации и им может быть любой из известных инициаторов, генерирующих свободные радикалы, традиционно используемых в винильной полимеризации. Предпочтительными являются органические пероксиды и азосоединения, обычно используемые в количестве от около 0,01 до 15 мас.%, предпочтительно от около 0,05 до 10 мас.%, более предпочтительно от около 0,1 до 5 мас.% и наиболее предпочтительно от около 0,5 до 4 мас.% полимеризуемого материала. Подходящие органические пероксиды включают диалкилпероксиды, такие как трет-бутилпероксид, и 2,2-бис-трет-бутилпероксипропан; диацилпероксиды, такие как бензоилпероксид и ацетилпероксид; сложные перэферы, такие как трет-бутилпербензоат и трет-бутилпер-2-этилгексаноат; перкарбонаты, такие как диацетилпероксибикарбонат и дициклогексилпероксибикарбонат; кетонпероксиды, такие как циклогексанонпероксид и метилэтилкетонпероксид; и гидропероксиды, такие как гидропероксид кумола и трет-бутилгидропероксид. Подходящие азо-соединения включают азо-бис-изобутиронитрил и азо-бис-2,4-

диметилвалеронитрил. Температура термического сшивания зависит от фактических компонентов и может быть легко определена специалистом в данной области, но обычно она находится в интервале от около 80 до 200°C.

Сшивку можно выполнять также с помощью облучения, обычно, в присутствии фотоинициатора. Облучение может быть ультрафиолетовым, альфа-, бета-, гамма-излучением, электроннолучевым и рентгеновским облучением, хотя предпочтительным является ультрафиолетовое облучение. Используемые фотосенсибилизаторы представляют собой триплетные сенсибилизаторы по типу "отщепления водорода" и включают в себя бензофенон, замещенный бензофенон и ацетофеноны, такие как бензилдиметилкеталь, 4-акрилоксибензофенон, 1-оксициклогексилфенилкетон, 2,2-диэтоксиацетофенон и 2,2-диметокси-2-фенилацетофенон, замещенные альфа-кетолы, такие как 2-метил-2-гидроксипропиофенон, простые бензоинэфиры, такие как бензоинметиловый эфир и бензоинизопропиловый эфир, замещенные простые бензоинэфиры, такие как анизоинметиловый эфир, ароматические сульфонилхлориды, такие как 2-нафталинсульфонилхлорид, фотохимически активные оксимы, такие как 1-фенил-1,2-пропандион-2-(О-этоксикарбонил)оксим, тиоксантоны, включая алкил- и галогензамещенные тиоксантоны, такие как 2-изопропилтиоксантон, 2-хлортиоксантон, 2,4-диметилтиоксантон, 2,4-дихлортиоксантон и 2,4-диэтилтиоксантон, и ацилфосфиноксиды. Предпочтительно использование облучения с длиной волны порядка 200-800 нм, предпочтительно 200-500 нм, и в большинстве случаев для инициирования сшивки достаточно ультрафиолетового облучения низкой интенсивности. Однако в случае фотосенсибилизаторов по типу отщепления водорода для достижения достаточной степени сшивки может потребоваться ультрафиолетовое облучение более высокой интенсивности. Так, доза облучения может быть обеспечена технологической установкой с ртутной лампой, такой, как поставляемые компаниями PPG, Fusion, Xenon и другими. Сшивка также может быть инициирована гамма-излучением или электроннолучевым облучением. Соответствующие параметры излучения, т.е. вид и доза облучения, используемые для осуществления сшивки, будут очевидны для специалистов в данной области.

Подходящие агенты химического отверждения, также называемые "промоторы" химической сшивки, включают, но не ограничиваются, полимеркаптанами, такими как 2,2-димеркаптодиэтиловый эфиром, дипентаэритритгекса-3-меркаптопропионатом, этилен-бис-3-меркаптоацетатом, пентаэритритритолтетра-3-меркаптопропионатом, пентаэритритолтетратиогликолятом, полиэтиленгликольдимеркаптоацетатом, полиэтиленгликольди-3-меркаптопропионатом, триметилолэтантри-3-меркаптопропионатом, триметилолэтантриотиогликолятом, триметилолпропантри-3-меркаптопропионатом, триметилолпропантриотиогликолятом, дитиоэтаном, ди- или тритиопропаном и 1,6-гександитиолом. Промотор сшивания вводят в несшитый гидрофильный полимер для инициирования его ковалентного сшивания или в смесь несшитого гидрофильного полимера и комплементарного олигомера для обеспечения сшивки между этими двумя компонентами.

Сшитый гидрофильный полимер может также содержать смесь гидрофильного полимера и низкомолекулярного комплементарного олигомера, способного сшивать полимер через водородные связи. В этом случае, гидрофильным полимер может быть, а может и не быть сшитым перед добавлением к нему комплементарного олигомера. Если гидрофильный полимер является сшитым перед добавлением к нему комплементарного олигомера, то часто предпочтительно синтезировать данный полимер в уже сшитой форме путем добавления мономерного предшественника к полимеру с

могофункциональным сомономером и проведением полимеризации. Примерами мономерных предшественников и соответствующих полимерных продуктов являются следующие: N-виниламидный предшественник для получения поли-N-виниламидного продукта, N-алкилакриламида для поли-N-алкилакриламидного продукта, акриловая кислота для продукта полиакриловой кислоты, метакриловая кислота для продукта полиметакриловой кислоты, акрилонитрил для полиакрилонитрилового продукта и N-винилпирролидон для поливинилпирролидонового (ПВП) продукта. Полимеризацию предпочтительно проводить в растворе, и особенно предпочтительны такие полярные органические растворители, как этилацетат, низкомолекулярные спирты (например, этиловый спирт, изопропиловый спирт и т.п.). Для получения гидрофильных виниловых полимеров синтез может обычно протекать через свободнорадикальный процесс полимеризации в присутствии свободнорадикального инициатора, как описано выше. Многофункциональный сомономер включает в себя, например, бис-акриламид, сложные акриловый или метакриловый эфиры диолов, таких, как бутандиол и гександиол (предпочтителен 1,6-гександиолдиакрилат), другие акрилаты, такие, как пентаэритритолтетраакрилат, и 1,2-этиленгликольдиакрилат, и 1,12-додекандиолдиакрилат. Другие подходящие многофункциональные сшивающие мономеры включают в себя олигомерные и полимерные многофункциональные метакрилаты, например, диакрилат полиэтиленоксида или диметилакрилат полиэтиленоксида; поливиниловые сшивающие агенты, такие, как замещенный и незамещенный дивинилбензол; бифункциональные уретановые акрилаты, такие, как EBECRYL® 270 и EBECRYL® 230 (со средним молекулярным весом акрилатных уретанов 1500 и 5000 соответственно, оба доступные от компании «UCB of Smyrna, Ga.»), и их комбинации. Если применяется химический сшивающий агент, то его используемое количество предпочтительно должно быть таким, чтобы весовое отношение сшивающего агента к гидрофильному полимеру было в диапазоне от около 1:100 до 1:5. Для достижения, при желании, более высокой плотности сшивки, химическую сшивку комбинируют с отверждением при помощи облучения.

Если сшитый гидрофильный полимер является смесью гидрофильного полимера и низкомолекулярного комплементарного олигомера, такая смесь обычно представляет собой матрицу, сшитую исключительно с помощью водородных связей, образованных между концевыми группами цепи олигомера и боковыми группами гидрофильного полимера. В данном варианте реализации изобретения подходящие гидрофильные полимеры включают повторяющиеся звенья мономера N-виниллактама, карбоксивинилового мономера, мономера сложного винилового эфира, мономера сложного карбоксивинилового эфира, мономера виниламида, и/или гидроксивинилового мономера, как описано выше относительно самих сшитых гидрофильных полимеров, и предпочтительными гидрофильными полимерами в этой смеси являются те же, что описаны выше для упомянутых полимеров.

Олигомер, как правило, является комплементарным к тому гидрофильному полимеру, с которым он способен образовывать водородные связи. Предпочтительно, чтобы комплементарный олигомер имел на концах гидроксильные, амино- или карбоксильные группы. Олигомер обычно имеет температуру стеклования T_g в диапазоне от около 100°C до около -30°C , и температуру плавления T_m ниже приблизительно 20°C . Олигомер может быть также аморфным. Предпочтительно, чтобы разница между величиной T_g гидрофильного полимера и олигомера была больше приблизительно 50°C , более предпочтительно, больше примерно 100°C , и наиболее предпочтительно, чтобы эта

разница была в диапазоне приблизительно от 150°C до около 300°C. Гидрофильный полимер и комплементарный олигомер должны быть совместимыми, то есть, способными к формированию гомогенной смеси, которая имеет единственную T_g , промежуточную между температурами стеклования несмешанных компонентов. Обычно комплементарный олигомер должен иметь молекулярную массу в диапазоне от около 45 до около 800, предпочтительно в диапазоне от около 45 до около 600. Примеры комплементарных олигомеров включают, но не ограничиваются, низкомолекулярными спиртами (например, глицерином), олигоалкиленовыми гликолями, такими как этиленгликоль и пропиленгликоль, эфирами спиртов (например, гликолевыми эфирами), алкандиолами от бутандиола до октандиола, и производными полиалкиленгликолей с карбоксильными и amino-группами на концах. Среди них предпочтительны полиалкиленгликоли, например, с карбоксильной группой на конце, и оптимальным комплементарным олигомером является полиэтиленгликоль с молекулярным весом в диапазоне от 300 до 600 г/моль.

Как можно заключить из вышеупомянутого, гидрофильный полимер и комплементарный олигомер должны смешиваться друг с другом и иметь несоизмеримые длины цепей. Отношение среднего молекулярного веса гидрофильного полимера к среднему молекулярному весу олигомера должно быть в пределах от около 200 до 200000, предпочтительно в пределах от около 1250 до 20000. Кроме того, полимер и олигомер должны содержать комплементарные функциональные группы, способные связываться водородными, ионными, или ковалентными связями. В идеале, комплементарные функциональные группы полимера должны быть расположены на всем протяжении полимерных цепей, в то время как функциональные группы олигомера должны быть предпочтительно расположены на обоих концах линейной молекулы, но не присутствовать вдоль основной цепи. Водородное или ионное связывание между двумя концевыми функциональными группами олигомера и соответствующими функциональными группами, находящимися в основной цепи гидрофильного полимера, приводит к образованию нековалентно сшитой макромолекулярной сетки.

Как обсуждалось в патенте США №.6576712 Фельдштейна и др., соотношение гидрофильного полимера к комплементарному олигомеру в указанной выше смеси влияет как на прочность адгезии, так и на когезионную прочность. Как объясняется в указанном выше патенте, комплементарный олигомер понижает температуру стеклования смеси гидрофильный полимер/комплементарный олигомер в большей степени, чем предсказывается уравнением Фокса (2)

$$\frac{1}{T_{g \text{ predicted}}} = \frac{w_{pol}}{T_{g \text{ pol}}} + \frac{w_{pl}}{T_{g \text{ pl}}} \quad (2)$$

где $T_{g \text{ predicted}}$ - расчетная температура стеклования смеси гидрофильный полимер/комплементарный олигомер, w_{pol} - весовая доля гидрофильного полимера в смеси, w_{pl} - весовая доля комплементарного олигомера в смеси, $T_{g \text{ pol}}$ - температура стеклования гидрофильного полимера и $T_{g \text{ pl}}$ - температура стеклования комплементарного олигомера. Как также объяснено в том же патенте, адгезионная композиция с оптимизированной адгезионной и когезионной прочностью может быть получена из гидрофильного полимера и комплементарного олигомера путем выбора компонентов и их относительных количеств для получения заданного отклонения от $T_{g \text{ predicted}}$. Как правило, для максимальной адгезии, заданное отклонение от $T_{g \text{ predicted}}$ должно быть максимально отрицательным, в то время как для минимальной адгезии отрицательное

отклонение от $T_{g \text{ predicted}}$ сводится к минимуму. В оптимальном случае содержание комплементарного олигомера составляет от около 25 мас.% до 75 масс.%, предпочтительно от около 30 мас.% до около 60 мас.% смеси гидрофильный полимер/ комплементарный олигомер, и, соответственно, гидрофильный полимер составляет от 5 около 75 мас.% до 25 мас.%, предпочтительно от около 70 мас.% до около 40 мас.% смеси гидрофильный полимер/олигомер.

Для некоторых применений, особенно когда желательна относительно высокая когезионная прочность композиции, гидрофильный полимер, и, по желанию, комплементарный олигомер могут быть ковалентно сшиты. Гидрофильный полимер 10 может быть ковалентно сшит как внутримолекулярно, так и межмолекулярно, и/или могут быть ковалентно сшиты гидрофильный полимер и комплементарный олигомер. В первом случае нет никаких ковалентных связей, связывающих гидрофильный полимер с комплементарным олигомером, в то время, как в последнем случае имеются 15 ковалентные шивки, соединяющие гидрофильный полимер с комплементарным олигомером. Гидрофильный полимер, или гидрофильный полимер и комплементарный олигомер, могут быть ковалентно сшиты с использованием нагревания, радиации, или химического отверждающего (сшивающего) агента. Степень сшивки должна быть достаточной, чтобы устранить или по меньшей мере снизить до минимума холодное течение под давлением.

В ковалентно сшитых системах гидрофильный полимер/комплементарный олигомер, олигомер должен быть иметь на конце функциональную группу, способную реагировать с функциональной группой гидрофильного полимера. Такие реакционные группы 20 включают, например, гидроксильные группы, аминогруппы и карбоксильные группы. Такие бифункциональные олигомеры можно получить коммерчески или легко синтезировать известными специалистам и/или описанными в соответствующих 25 руководствах и литературе способами.

Поскольку комплементарный олигомер сам может действовать как пластификатор, обычно не обязательно добавлять в имеющуюся композицию дополнительный 30 низкомолекулярный пластификатор до того, пока в нее не включен по усмотрению комплементарный олигомер. Подходящие низкомолекулярные пластификаторы включают: диалкилфталаты, дициклоалкилфталаты, диарилфталаты и смешанные алкиларилфталаты, представленные диметилфталатом, диэтилфталатом, дипропилфталатом, ди-2-этилгексилфталатом, диизопропилфталатом, диамилфталатом и дикаприлфталатом; алкил- и арилфосфаты, такие как трибутилфосфат, 35 триоктилфосфат, трикрезилфосфат и трифенилфосфат; алкилцитрат и сложные эфиры лимонной кислоты, такие как триметилцитрат, триэтилцитрат, трибутилцитрат, ацетилтриэтилцитрат и тригексилцитрат; диалкиладипаты, такие как диоктиладипат (ДОА; также известный как бис-2-этилгексиладипат), диэтиладипат, ди-2-метилэтиладипат и дигексиладипат; диалкилтартраты, такие как диэтилтартрат и 40 дибутилтартрат; диалкилсебацинаты, такие как диэтилсебацинат, дипропилсебацинат и динонилсебацинат; диалкилсукцинаты, такие как диэтилсукцинат и дибутилсукцинат; алкилгликоляты, алкилглицеролаты, сложные эфиры гликоля и сложные эфиры глицерина, такие как диацетат глицерина и триацетат глицерина (триацетин), диацетат монолактат глицерина, метилфталилэтилгликолят, бутилфталилбутилгликолят, диацетат 45 этиленгликоля, дибутират этиленгликоля, диацетат триэтиленгликоля, дибутират триэтиленгликоля и дипропионат триэтиленгликоля и их смеси. Предпочтительными низкомолекулярными пластификаторами для сплошной гидрофильной фазы являются триэтилцитрат, трибутилцитрат, диэтилфталат и диоктиладипат, причем, наиболее

предпочтителен диоктиладипат.

Свойства композиции данного изобретения легко контролируются с помощью регулирования одного или более параметров при ее получении. Например, адгезионную способность композиции можно регулировать в процессе ее получения для увеличения или понижения степени прилипания композиции к зубам в присутствии влаги. Это может быть достигнуто путем варьирования типа и/или количества различных компонентов, либо путем изменения способа получения. Что касается способа получения, композиции, полученные традиционным способом экструзии из расплава обычно являются, хотя и необязательно, несколько менее клейкими, чем композиции, полученные с применением способа полива из раствора.

Как было упомянуто выше, для получения "умного" биоадгезива, проявляющего сильное прилипание к зубам, но не проявляющего никакой адгезии к слизистым тканям языка, десен и неба, химический состав адгезионной композиции для отбеливания зубов намного менее важен, чем ее механические свойства. Другими словами, активируемая водой липкость является обязательным, но недостаточным требованием целенаправленной адгезии к зубам в полости рта. "Интеллектуальный" адгезив в набухшем состоянии должен быть намного мягче зуба, но значительно жестче слизистых тканей.

Если адгезионный гидрогель мягче такого твердого субстрата, такого как зуб, то при небольшом внешнем давлении, обеспечиваемом касанием пальца, он ведет себя как жидкость, распределяемая по поверхности зубов с образованием совершенного адгезионного контакта. Ковалентно или нековалентно сшитая структура адгезионного гидрогеля придает эластичность и увеличивает сопротивление силе отрыва, обеспечивая прочность адгезионного соединения с зубной поверхностью.

В то же время, поскольку зубной адгезив в набухшем состоянии тверже слизистых оболочек, он не прилегает к слизистой оболочке во рту и образует плохой адгезионный контакт. В этом случае адгезионный гидрогель не демонстрирует никакого прилипания к языку, деснам, внутренней поверхности щек и небу.

Чтобы соответствовать таким требованиям, "умный" адгезионный гидрогель должен проявлять строго определенную мягкость, оцениваемую в терминах значения динамического модуля упругости G' , и тангенса угла потерь, $\text{tg } \delta$. Предпочтительно, значение G' должно быть от 0,01 до 0,45 МПа, а тангенс угла потерь лежать в пределах от около 0,78 до примерно 1,20. На наиболее фундаментальном, молекулярном уровне, механические свойства материалов управляются соотношением энергии когезии к свободному объему, запечатленным температурой стеклования. В набухшем состоянии адгезионный гидрогель должен обладать T_g в интервале от -40 до -126°C .

В другом варианте реализации изобретения предложена композиция для отбеливания зубов, в состав которой входит смесь агента для отбеливания зубов, как правило, хотя и не обязательно, такого, который инертен в сухой среде, но активируется в присутствии влаги, и по меньшей мере двух набухающих в воде водонерастворимых полимеров, из которых первый набухающий в воде водонерастворимый полимер является катионным, а второй набухающий в воде водонерастворимый полимер является анионным, и эти полимеры ионно ассоциированы друг с другом с формированием полимерной матрицы. В данном варианте реализации композиция может содержать один агент для отбеливания зубов, но обязательно включает смесь ионно ассоциированных полимеров, которые присутствуют в предпочтительном рассмотренном выше варианте реализации. Катионный полимер может быть, например, полимером на основе акрилата с боковыми четвертичными аммонийными группами, а анионный полимер может быть полимером

ионизированной акриловой или метакриловой кислоты. Такие конкретные полимеры описаны здесь ранее.

В дополнительном варианте реализации предложена композиция для отбеливания зубов, которая состоит из смеси: от 1,5 мас.% до 30 мас.%, предпочтительно от 1,5 мас.% до 20 мас.%, более предпочтительно от 1,5 мас.% до 90 мас.%, и наиболее предпочтительно 1,5 мас.% до 95 мас.% композиции гидрофильного полимера, состоящей из (а) ковалентно сшитого гидрофильного полимера, и/или (б) смеси гидрофильного полимера и комплементарного олигомера, способного связываться с ним водородными связями; от 40 мас.% до 90 мас.%, предпочтительно от 45 мас.% до 90 мас.%, более предпочтительно от 50 мас.% до 90 мас.%, и наиболее предпочтительно от 60 мас.% до 90 мас.% по меньшей мере одного набухающего в воде водонерастворимого полимера; и по меньшей мере одного агента для отбеливания зубов.

В данных вариантах реализации подходящие агенты для отбеливания зубов включают пероксиды, хлориты металлов (например, хлорит кальция и хлорит натрия), пербораты (например, перборат натрия), перкарбонаты (например, перкарбонат натрия), пероксикислоты (например, дипероксидодекановую кислоту) и их комбинации. Пероксиды предпочтительны. Типичные представители пероксидных соединений включают перекись водорода, пероксид кальция, пероксид магния, перекись карбамида, диалкилпероксиды, такие как пероксид трет-бутила и 2,2 бис-трет-бутилпероксипропан, диацилпероксиды, такие как бензоилпероксид и ацетилпероксид, пероксиды сложных эфиров, такие как трет-бутилпербензоат и трет-бутилпер-2-этилгексаноат, пербикарбонаты, такие как диацетилпероксибикарбонат и дициклогексилпероксибикарбонат, пероксиды кетонов, такие как пероксид циклогексанона и пероксид метилэтилкетона, гидропероксиды, такие как гидропероксид кумена и гидропероксид трет-бутила.

Композиции для отбеливания зубов данного изобретения могут включать любое количество дополнительных добавок, таких, как агенты, предотвращающие образование зубного камня, ферменты, ароматизаторы, подсластители, наполнители, консерванты и освежители дыхания.

Агенты, предотвращающие образование зубного камня включают фосфаты, такие как пирофосфаты, полифосфаты, полифосфонаты (например, этан-1-гидрокси-1,1-дифосфонат, 1-азациклогептан-1,1-дифосфонат и дифосфонаты линейных алкилов) и их соли; линейные карбоновые кислоты; цитрат натрия-цинка и их смеси. Предпочтительными пирофосфатными солями являются пирофосфатные соли щелочных металлов и гидратированные и негидратированные формы динатрийпирофосфата ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$), тетранатрийпирофосфата ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$) и тетракалийпирофосфата ($\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$). Агенты, предотвращающие образование зубного камня включают также бетаины и аминоксиды, как описано в патенте США №.6315991, принадлежащем Zofchak.

В композициях также полезны ферменты, замедляющие образование налета, камня или кариеса зубов. Такие ферменты включают протеазы, разрушающие белки слюны, которые абсорбируются поверхностью зубов и образуют пленку или первый слой налета; липазы, разрушающие бактерии путем растворения белков и липидов, которые формируют структурный компонент стенок и мембран бактериальных клеток; декстраназы, глюканогидролазы, эндогликозидазы и муциназы, разрушающие структуру скелета бактерий, которые образуют межклеточный материал для адгезии бактерий к зубам; и амилазы, которые предотвращают развитие камня путем разрушения углеводно-белкового комплекса, связывающего кальций. Предпочтительные ферменты включают любые из имеющихся в продаже протеаз; декстраназ, глюканогидролаз;

эндогликозидаз; амилаз; мутаназ; липаз; муциназ; и их смесей.

Можно использовать любые натуральные или синтетические ароматизаторы. Подходящие ароматизаторы включают грушанку, перечную мяту, курчавую мяту, ментол, фруктовые ароматы, ваниль, корицу, пряности, ароматные масла и смолы (бальзамы), известные в данной области техники, а также их сочетания. Обычно применяемое количество ароматизаторов является делом вкуса и зависит от таких факторов, как характер запаха, индивидуальный вкус и желаемая крепость. Предпочтительно, состав включает от около 0,1 мас.% до около 5 мас.% ароматизатора. Подсластители, пригодные в настоящем изобретении, включают сахарозу, фруктозу, аспартам, ксилит и сахарин.

Композиции могут также содержать активные агенты для борьбы с неблагоприятными для зубов и окружающих тканей обстоятельствами, например, периодонтальными и оральными инфекциями, периодонтальными поражениями, зубным кариесом или порчей зубов, и гингивитами. Активным агентом может быть, например, нестероидный противовоспалительный анальгетик, стероидные противовоспалительные агенты; анестетик местного действия; бактерицидный агент, антибиотик, противогрибковый агент, агент, понижающий чувствительность зубов. См. например, патентную публикацию США №2003/0152528 A1, принадлежащую Singh и др., от 14 августа 2003, раскрытие которой включено здесь ссылкой.

Композиции для отбеливания зубов данного изобретения можно наносить на зубы любым подходящей способом, хотя предпочтительно, чтобы композиции представляли собой гибкую пленку, которую наносят горизонтально на ряд зубов как «стрип для отбеливания зубов».

Для предотвращения выделения отбеливающего агента в ротовую полость, на внешней стороне полоски для отбеливания зубов можно использовать тонкий гидрофобный постепенно эродирующий покровный слой, который содержит полимерную композицию, разрушающуюся во влажной среде с той же самой или меньшей скоростью, чем гидрогель, и в значительной степени непроницаемую для перекиси водорода. Существует множество материалов, которые могут быть использованы для внешнего покровного элемента, и они включают, в качестве неограничивающего примера полиолефины, полиэферы, фторполимеры и гидрофобные алкилакрилатные полимеры. Комбинации, то есть, смеси любых из этих различных полимеров могут также служить в качестве материала для внешнего покровного элемента.

В одном варианте реализации, гидрогель разрушается в течение от около 30 минут до 24 часов после помещения его во влажную среду, а в другом варианте реализации гидрогель разрушается в течение от около 30 минут до 8 часов после помещения во влажную среду. В одном варианте реализации эродирующий внешний покровный элемент эродирует в течение от около 30 минут до 24 часов после того, как разрушился гидрогель, в то время как в другом варианте реализации внешний покровный элемент разрушается в течение около 3 часов после того, как разрушился гидрогель. Материал эродирующего внешнего покровного элемента может быть выбран так, чтобы он разрушался немного медленнее или приблизительно с той же скоростью, что и гидрогелевая композиция (например, оба разрушаются в течение около 24 часов), но предпочтительно выбирать такой материал, чтобы при использовании он разрушался с меньшей скоростью, чем гидрогелевая композиция. В одном варианте реализации, эродирующий внешний покровный элемент разрушается по меньшей мере приблизительно на 200% медленнее чем гидрогель, в другом варианте реализации,

внешний покровный элемент разрушается по меньшей мере приблизительно на 100% медленнее, в другом варианте реализации, внешний покровный элемент эродирует по меньшей мере приблизительно на 50% медленнее, и еще в одном варианте реализации внешний покровный элемент разрушается по меньшей мере приблизительно на 5% медленнее, чем гидрогель.

Поскольку полоска для отбеливания зубов настоящего изобретения не содержит внешней нерастворимой в слюне покровной пленки, ее можно использовать в качестве пленки для отбеливания зубов для ночного применения. Постепенная растворимость пленки в слюне устраняет опасность для пользователя задохнуться пленкой во сне.

Композиции для отбеливания зубов можно использовать путем извлечения продукта из упаковки, обычно, сухого запечатанного пакета, удалением антиадгезионной пленки и нанесением адгезионного слоя на зубы. Описанные здесь системы для отбеливания зубов могут быть предложены различных размеров, так, чтобы композиция могла быть нанесена на все зубы или их часть, и на любое количество зубов одновременно. Система может оставаться на месте в течение длительного промежутка времени, обычно в диапазоне от около 10 минут до 8 часов, предпочтительно в диапазоне от около 30 до 60 минут. Систему можно легко удалить, снимая ее с поверхности зубов.

Композицию для отбеливания зубов можно носить в течение продолжительного времени, но обычно ее будут носить в течение заранее установленного периода времени от около 10 минут до около 24 часов. Предпочтительный период времени составляет от около 10 минут до около 1 часа, также с предпочтением около 30 минут.

Пользователь может сформировать композицию вокруг верхних или нижних зубов, прикладывая к субстрату рукой нормальное давление кончиками указательного и большого пальцев, по желанию увлажнив композицию перед нанесением. Приняв площадь поверхности кончика указательного или большого пальца среднего взрослого человека равной одному квадратному сантиметру, нормальное давление, произведенное кончиками указательного и большого пальца составляет от около 100000 до около 150000 Па (то есть, около 3 фунтов, или 1,36 кг) на квадратный сантиметр. Давление обычно прикладывается к композиции кончиком указательного и большого пальца в течение около одной или двух секунд. После снятия приложенного кончиками пальцев давления к субстрату, композиция прилегает по форме к поверхности зубов.

Когда пользователь готов удалить композицию для отбеливания зубов, ее можно удалить, просто снимая с поверхности зубов. При желании композицию можно нанести повторно на дополнительный промежуток времени отбеливания. После применения может остаться минимальный остаток, который может быть удален с помощью традиционных способов очистки зубов.

Зубоотбеливающую композицию можно также наносить в виде нетвердого состава, например, в виде жидкости или геля. К примеру, потребитель может выдавить композицию из тюбика на палец для нанесения на зубы, выдавить композицию из тюбика непосредственно на зубы, нанести композицию с помощью щетки или другого аппликатора и так далее. После испарения растворителя композиция высыхает, формируя на поверхности зуба полимерную пленку, копирующую его форму. В одном варианте реализации такой жидкой или гелевой пленкообразующей композиции гидрогель содержит достаточное количество воды или другого растворителя для придания ему текучести. В другом варианте реализации данной композиции полимерные компоненты жидкой или гелевой композиции являются растворимыми в смеси воды с этиловым спиртом как при комнатной температуре, так и в холодильнике около 4°C, и являются совместимыми после испарения растворителя. В еще одном варианте

реализации данной жидкой или гелевой пленкообразующей композиции, полимерная композиция имеет нижнюю критическую температуру смешения около 36°C в смеси этанол-вода. Полученная пленка (после испарения растворителя) предпочтительно не растворима или медленно растворима в слюне при температуре тела, что обеспечивает продолжительный контакт перекиси водорода с эмалью зубов. Наконец, перекись водорода должна быть стабильной как в жидкой или гелевой композиции, так и в полимерной пленке после высыхания.

Следует понимать, что хотя изобретение описано в связи с его предпочтительными конкретными вариантами реализации, вышеупомянутое описание, а также нижеследующие примеры предназначены для иллюстрации, но не для ограничения объема изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации в рамках цели изобретения должны быть очевидны специалистам в области техники, к которой относится изобретение. Все патенты, патентные заявки, патентные публикации, журнальные статьи, и другие ссылки, процитированные здесь, включены ссылкой во всей их целостности.

Ниже представлены примеры реализации биоадгезива и композиции с заявленными свойствами, обеспечивающими получение технического результата.

Примеры приведены для того, чтобы обеспечить полное раскрытие изобретения специалистам в области техники и описать, как получить композиции и системы для отбеливания зубов. Предприняты попытки для гарантии точности приводимых цифр (например, количества, температуры и т.п.), однако некоторые экспериментальные отклонения и неточности, разумеется, позволительны. Если не указано особо, части представляют собой массовые части, температура выражается в градусах Цельсия, а давление атмосферное или близкое к нему.

В примерах используются следующие сокращения и торговые марки:

Advantage HC-37	винилкапролактам/винилпирролидон/диметиламиноэтилметакрилатный сополимер, Ashland
Aquaflex SF-40	тройной сополимер винилкапролактама (VCL), винилпирролидона (VP) и диметиламинопропил метакриламида, Ashland
Ce(SO ₄) ₂	сульфат церия
CP	карбамид пероксид, Sigma-Aldrich
CPC	карбоксипропил целлюлоза, Klucel® Aqualon, USA
Eudragit L-100-55	сополиме метакриловой кислоты с этилакрилатом (1:1), Rohm America Inc.
HP	31 мас.% водный раствор перекиси водорода
HPMCP	гидроксипропил метилцеллюлоза фталат, Shasun Chemicals & Drugs (Япония)
Gantrez® S97	сополимер малеиновой кислоты с метиловым эфиром винилового спирта (1:1), ISP
Kollidon® K-30	поли(N-винил пирролидон) M _w =44,000-54,000 г/моль, BASF
Kollidon® K-90	поли(N-винил пирролидон) M _w =1,000,000-1,500,000 г/моль, BASF
Peroxydone® K-90	комплекс ПВП K-90 с перекисью водорода, ISP
Kollidon® (Luviskol®) VA64	сополимер винилпирролидона с 40% винилацетата, BASF
PEG-400	поли(этилен гликоль), M _w =400 г/моль
PVA	поливиниловый спирт, степень гидролиза 87%, MW=31,000-50,000, Sigma Aldrich
PVCL	поливинилкапролактам, Ashland
SF	золь фракция, %
TEC	триэтил цитрат, Morflex Inc.
G'	модуль упругости, МПа
G''	модуль потерь, МПа
Tg	температура стеклования, °C
tg δ	тангенс угла потерь
α	предел набухания

w_{H_2O}	массовая доля воды в образце при набухании в течение 10 мин, или степень набухания в водной среде в течение 10 минут
Мочевина	карбамид
НКС	нековалентный швиватель
ПОП	пленкообразующий полимер
5 ПЭТФ	полиэтилентерефталат

Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК) была использована для характеристики температуры стеклования полученных композиций. В аппарате ДСК образцы сначала закаляли под жидким азотом, охлаждая от комнатной температуры до -150°C , выдерживали при этой температуре, а затем нагревали до 220°C со скоростью

10 $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$. Термограммы ДСК при нагревании записывали на термоанализаторе Mettler TA 4000/DSC 30, калиброванном по индию и галлию. При измерении ДСК образцы массой 5-15 мг запаивали в стандартные алюминиевые кюветы, снабженные отверстиями в крышках для обеспечения возможности испарения абсорбированной влаги при

15 нагревании. Аргоновый продув (50 мл мин^{-1}) предупреждал конденсацию влаги на сенсоре. Температуру стеклования измеряли как среднюю точку скачка теплоемкости.

Модуль упругости при сдвиге G' , модуль потерь G'' и $\text{tg } \delta$ измеряли в диапазоне линейной вязкоупругости на динамическом механическом анализаторе DMA 861 компании Mettler Toledo, Швейцария, при плоскопараллельном режиме деформации.

20 Амплитуда деформации сдвига была выбрана в линейном режиме значения модуля упругости во всем интервале температур. В зависимости от свойств ЧДА и температуры, она составляла менее 3 мкм. Все измерения были выполнены при температуре 37°C и частоте 1 Гц. Образец набухшего адгезионного гидрогеля после погружения в цитратный буферный раствор с $\text{pH}=5,8$ нагревали со скоростью 3°C/мин до 37°C и затем

25 выдерживали при этой температуре в течение 10 мин.

Следует отметить, что величина температуры стеклования, измеренная методом ДМА, зависит от частоты деформации. При частоте 1 Гц ее значение может превышать на 40°C величину истинной температуры стеклования, определенной с помощью ДСК. По этой причине, первая величина не может считаться полезным индикатором жесткости ЧДА.

30

Круглые образцы адгезионной пленки 2,54 см в диаметре вырубали с помощью пробойника. Образцы высушивали при 60°C до постоянной массы. Образцы взвешивали и записывали их массы (m_0 , г). Затем первый образец погружали в бюкс с 50 мл цитратного буфера при $\text{pH}=5,6$. Через 10 мин набухший гель вынимали и взвешивали

35 (m_{H_2O} , г). Массовую долю воды в образце при набухании в течение 10 мин (w_{H_2O} , г/г) вычисляли по соотношению:

$$w_{H_2O} = (m_{H_2O} - m_0) / m_{H_2O}$$

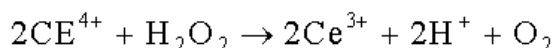
Бюкс с другим образцом закрывали крышкой и выдерживали в суховоздушном термостате при 25°C в течение ночи. Затем набухший образец аккуратно доставали из бюкса и помещали на антиадгезионное покрытие. Избыточное количество влаги удаляли с диска тщательным промоканием фильтровальной бумагой Kimberly-Clark. Набухший образец взвешивали и записывали его массу (m_H , г). Затем набухший образец высушивали в сушильном шкафу при 60°C до постоянной массы. Массу сухого образца записывали

45 ($m_{\text{сух}}$, грамм). Предел набухания (α , г/г) и содержание золь фракции (SF, %) рассчитывали по формулам:

$$\alpha = m_H / m_{\text{сух}}; \quad \text{SF}(\%) = 100 \cdot (m_0 - m_{\text{сух}}) / m_0$$

Измерения повторяли трижды и рассчитывали средние значения α и SF.

В основе определения содержания пероксидов в полученных образцах композиции для отбеливания зубов лежит реакция:



В стакан для титрования помещают 50-100 мг образца, добавляют 15 мл этанола, 1 мл дистиллированной воды, и нейтрализуют 0,2 М раствором КОН до pH=8,5-9,0. Перемешивают до полного растворения пленки. Добавляют 5 мл 5 М H₂SO₄ и титруют потенциометрически 0,1 N раствором Ce(SO₄)₂ с редоксометрическим индикаторным и каломельным электродом сравнения до скачка потенциала: 500-900 мВ. Содержание перекиси водорода в образце рассчитывают по формуле:

$$\text{H}_2\text{O}_2 (\%) = \frac{V \cdot N \cdot \text{MM}_{\text{H}_2\text{O}_2}}{2w} \cdot 100$$

где V - объем титранта, мл, N - нормальность титранта, MM - молекулярная масса пероксида и w - навеска образца, мг. $\frac{\text{MM}_{\text{H}_2\text{O}_2}}{2} = 17$

Примеры 1-6. Гидрофильные чувствительные к давлению биоадгезионные композиции с целенаправленной адгезией к зубам.

Композиции гидрофильных био-ЧДА были получены из ингредиентов, перечисленных в Таблице 1.

Таблица 1

Пример №	1	2*	3	4**	5	6
Eudragit L 100-55, мас %	71.35	59.00	54.00	12.00	25.00	29.00
Kollidon VA64 мас %						46.00
ПВП К-90				59.00	58.00	
Kollidon К-30 мас %		12.00	26.00			
PEG-400 мас %				29.00	17.00	12.00
Мочевина wt %	17.54					13.00
ТЕС wt %	11.11	29.00	20.00			
ПОП:НКС	-	4.9	2.1	4.9	2.3	1.6
Tg (сух.)	38.74	35.12	129.66	66.99	107.58	78.97
Tg (набух. 10 мин)	-44.1	-86.2	-69.7	-132.8	-126.0	-57.8
G'	0.19	0.078	0.39	0.0065	0.06	0.054
G''	0.178	0.054	0.32	0.0035	0.047	0.06
tg δ	0.94	0.69	0.82	0.54	0.78	1.11
w _{н10}	0.28	0.35	0.50	0.95	0.89	0.40
α	2.6	3.3	2.3	28.2	13.3	2.1
SF	26.3	29.2	29.1	52.8	34.0	52.3
Примечание	Прозрачная пленка, хорошая адгезия к зубам, отсутствие мукоадгезии, время носки >1 час, снимается без остатка.	Прозрачная пленка, плохая адгезия к зубам, время носки <30 мин.	Прозрачная жесткая пленка, удовлетворительная адгезия к верхним и нижним зубам, отсутствие мукоадгезии, время носки >1 час, снимается без остатка.	Прозрачная пленка, хорошая адгезия к зубам и ошутимая мукоадгезия, время носки <15 мин, рвется при снятии с зубов.	Прозрачная пленка, хорошая адгезия к зубам, слабая адгезия к верхней губе, время ношения >1 час, снимается без остатка.	Прозрачная пленка, хорошая адгезия к зубам, отсутствие мукоадгезии, время ношения >1 час, снимается без остатка.

*) Образец сравнения

**) Композиция описана в U.S. Patent Application No. 2003/0152528 by P. Singh, G.W. Cleary, S. Mudumba, M.M. Feldstein, and D.F. Bairamov.

Пленочные композиции био-ЧДА изобретения, содержащие компоненты, перечисленные в таблице 1, получены методом полива-сушки из раствора. Взвешенные количества ППО, НКС и пластификатора растворяли в этаноле, используя

низкоскоростной пропеллерный смеситель с высоким крутящим моментом. Гомогенные растворы поливали на антиадгезионное покрытие Loparex RL-001U из ПЭТФ и сушили при комнатной температуре в течение ночи. Равномерную толщину пленок получали с помощью ракельного ножа ВУК-Gardner (AG-4300 серия, Columbia, MD) как описано
5 ранее [Novikov M.B., Roos A., Creton C., Feldstein M.M., Dynamic mechanical and tensile properties of Poly(N-Vinyl Pyrrolidone)-Poly(ethylene Glycol) blends, Polymer, 2003, 44(12), 3559-3576]. Полученные пленки толщиной от 100 до 350 мкм были либо прозрачными, или светопропускающими.

Композиции изобретения био-ЧДА, описанные Примерами 1-3, содержали
10 поликислоту Eudragit L-100-55 в качестве ПОП, тогда как Примеры 4-6 основаны на полиоснованиях ПВП К-90, Kollidon К-30 и Kollidon VA-64. Композиция по Примеру 1 не содержала полимерного НКС, в то время как композиции, представленные в примерах 2-6 были нековалентно сшиты через образование интерполимерных комплексов. Композиция сравнения по примеру 4 соответствует U.S. Patent Applications Nos. 2003/
15 0152528, 2003/0235549, и 2004/0105834, заявленным P. Singh, G.W. Cleary, M.M. Feldstein, D.F. Vaigamov и др., которые служат прототипами настоящего изобретения. Эта композиция содержала ПВП К-90 в качестве ПОП и Eudragit L-100-55 как полимерный НКС, взятые в соотношении ППО:НКС=4,9. В набухшем состоянии пленка по сравнительному Примеру 4 демонстрирует хорошую адгезию к зубам и существенную
20 адгезию к слизистым тканям полости рта. Композиция быстро растворяется, создавая ощущение клея во рту. По этой причине, она нуждается в защитной пленке-подложке для применения в качестве основы зубоотбеливающих составов.

Примеры композиций биоадгезионных пленок в Таблице 1 можно разделить на 3 категории. Биоадгезионные пленки по Примерам 1, 3 и 6 обладают оптимальной
25 целенаправленной адгезией к зубам и, тем самым, иллюстрируют суть настоящего изобретения. Композиции по Примерам 2 и 4 (образец сравнения, иллюстрирующий свойства прототипа) не обладают целенаправленной адгезией к зубам. Композиция по Примеру 5 демонстрирует характер адгезии, близкий к желаемому, но все-таки обладает недостаточной целенаправленностью адгезии к зубам. Таким образом. Примеры 2 и 5
30 в Таблице 1 служат для обоснования интервалов значений показателей свойств биоадгезионных пленок, заявленных в формуле изобретения.

Как следует из данных, представленных в Таблице 1, прочная целенаправленная адгезия пленок гидрофильных био-ЧДА к зубам обеспечивается при соотношении концентраций ПОП и полимерного НКС в композициях, лежащем в интервале ППО:
35 НКС от 2,3 (пример 5) до 1,6 (пример 6). Более высокое значение ППО:НКС=4,9 в сравнительных примерах 2 и 4 задает неадекватную селективную адгезию. Соотношение ППО:НКС служит мерой плотности сетки нековалентных связей, которая определяет когезионную прочность, растворимость и набухание пленки био-ЧДА. При ППО:
40 НКС→1 нековалентная сетка становится гуще, растворимость и набухаемость уменьшаются, а когезионная прочность растет. В свою очередь, плотность нековалентной сетки заведует жесткостью смеси, диктуя величину модуля упругости G' .

Как видно из примера 1, композиция био-ЧДА может не содержать полимерного НКС. Однако для надлежащей селективной адгезии карбоксильные группы пленкообразующей поликислоты должны образовывать водородные связи с
45 комплементарным низкомолекулярным компонентом, таким как, например, карбамид (мочевина). Вследствие очень короткого расстояния между аминогруппами карбамида, мочевина вряд ли способна нековалентно сшивать макромолекулы поликислоты. Тем не менее, и в этом случае материал био-ЧДА также состоит из нековалентного комплекса

кислота-основание.

Физические свойства материалов зависят от их молекулярной структуры и в конечном расчете определяются величиной их температуры стеклования (T_g). Однако, как следует из данных Таблицы 1, никакой однозначной корреляции между температурой стеклования био-ЧДА и их селективной адгезией к зубам не наблюдается. Причина такого кажущегося несоответствия заключается в том, что величины T_g в Таблице 1 относятся к сухим композициям, тогда как селективная адгезия к зубам свойственна набухшим материалам био-АЧД. В свою очередь, водоабсорбирующая способность определяется гидрофильностью и, следовательно, химическим составом исходных полимерных компонентов. ПВП К-90 и К-30 более гидрофильные полимеры, чем Kol-
 lidon VA-64 и Eudragit L-100-55. Чтобы выявить прямые корреляции мы должны взять в расчет гидрофильность композиций био-АЧД.

С этой целью, в таблице 1 представлены количества влаги, захваченной пленками био-АЧД после их погружения в воду на 10 минут. Это время достаточно для установления прочной адгезионной связи пленок с поверхностью зубов. Массовая доля воды, абсорбированной пленкой после ее погружения в водный цитратный буферный раствор на 10 минут, w_{H_2O} , примерно соответствует количеству поглощенной воды в биоадгезионной композиции, нанесенной на зубы. Если w_{H_2O} измерена, температура стеклования набухшей во рту биоадгезионной композиции T_g может быть оценена по уравнению Фокса в виде:

$$\frac{1}{T_g} = \frac{w_c}{T_{gc}} + \frac{w_{H_2O_{10}}}{T_{gH_2O}} \quad (3)$$

где w_c и T_{gc} - массовая доля и температура стеклования сухой биоадгезионной композиции, T_{gH_2O} - температура стеклования воды. Величина температуры стеклования воды является предметом споров [N. Giovambattista, C.A. Angell, F. Sciortino, H.E. Stanley, Glass transition temperature of water: A simulation study, Phys. Rev. Let. 2004, v.93 No.4 pp.047801-1 - 047801-4]. Мы придерживаемся обычно принятого значения, $T_{gH_2O}=136$
 К.

Величины температур стеклования набухших биоадгезионных композиций, T_g (набух. 10 мин), рассчитанные по уравнению (3), представлены в Таблице 1. Как видно из представленных данных, селективная адгезия к зубам наблюдается, если величина T_g (набух. 10 мин) лежит в интервале от -44.1 до -126.0°C, в соответствии с количеством захваченной воды. Композиция сравнения, демонстрирующая неселективную адгезию в полости рта и описанная примером 4, показывает T_g (набух. 10 мин) = -132.8°C, лишь на несколько градусов выше температуры стеклования чистой воды.

Насколько известно из науки о чувствительной к давлению адгезии, обычные гидрофобные ЧДА обладают величинами T_g в диапазоне между -10 и -113°C [M.M. Feldstein, Molecular Nature of Pressure-Sensitive Adhesion, in: I. Benedek, M.M. Feldstein (Editors), Fundamentals of Pressure Sensitivity (Handbook of Pressure-Sensitive Adhesives and Products), CRC - Taylor & Francis, Boca Raton, London, New York, 2009, Chapter 10, pp.10-1 - 10-43]. Таким образом, целенаправленная адгезия к зубам представляет собой частный случай чувствительной к давлению адгезии, которую проявляют набухшие гидрогели во рту. Когда сухая, жесткая, нелипкая гидрофильная полимерная пленочная композиция наносится на зубы, пленка набухает и чувствительный к давлению характер адгезии появляется в результате падения T_g вследствие пластификации твердой композиции поглощенной водой. Пластификация пленки водой сопровождается ее размягчением

и понижением модуля упругости G' , до достижения диапазона, установленного критерием липкости Далкуиста. Согласно этому эмпирическому критерию, величины G' для ЧДА при частоте деформации 1 Гц должны быть меньше 0,3 МПа [Dahlquist C.A., Pressure-Sensitive Adhesives. in: Patrick R.L., Treatise on Adhesion and Adhesives, vol.2, M. Dekker, N.Y., 219-260, 1969].

Как показывают данные ДМА, представленные в таблице 1, величины модуля запаса (упругости) G' набухшего био-АЧД лежат в диапазоне от 0,054 до 0,39 МПа, в то время как композиция сравнения (Пример 4), обладающая нецеленаправленной адгезией к зубам и другим слизистым тканям в полости рта демонстрирует аномально низкое значение $G'=0,0065$ МПа. Величина G' характеризует упругие свойства материала (количество механической энергии, запасенной материалом в процессе деформации). Поведение G' хорошо коррелирует с поведением модуля потерь G'' , который изменяется от 0,047 до 0,32 МПа для ЧДА с целенаправленной адгезией к зубам. Величина G'' связана с количеством механической энергии, рассеянной материалом во время вязкого течения. Для ЧДА сравнения с неселективной адгезией к зубам $G''=0,0035$ МПа.

Отношение G''/G' , означающее тангенс угла потерь, характеризует баланс между текучим и упругим поведением, $\tan \delta=1$ - пограничная величина. Выше этого значения адгезив в общем рассматривается как вязкоупругая жидкость, тогда как ниже ее адгезив может считаться вязкоупругим твердым телом. Если $\tan \delta > 1$, свободный объем доминирует над энергией когезии. Наоборот, при $\tan \delta < 1$ вклад энергии когезии превосходит вклад свободного объема.

Как видно из Таблицы 1, все ЧДА с целенаправленной адгезией к зубам демонстрируют превосходный баланс между текучим и упругим поведением. Для большинства изученных ЧДА, упругое поведение доминирует над вкладом вязкого течения. Для таких ЧДА фактор диссипации $\tan \delta < 1$ и изменяется в довольно узкой области значений от 0,69 до 0,94. Единственный ЧДА, показывающий превосходство вязкого течения над упругостью - это адгезив, описанный в примере 6 ($\tan \delta=1,11$). Адгезив сравнения в примере 4 с нецеленаправленной адгезией к зубам показывает необычайно сильный вклад упругого поведения ($\tan \delta=0,54$), невзирая на факт, что этот гидрогель содержит 95% абсорбированной воды.

Обобщая данные Таблицы 1, можно заключить, что прочная адгезия к зубам, сочетаемая с отсутствием адгезии к мягким слизистым тканям в полости рта, возникает, если наблюдаются следующие характеристики набухшего гидрофильного композиционного материала: T_g между -40 и -126°C , $0,01 < G' < 0,4$ МПа и $\tan \delta$ в диапазоне от 0,78 до 1,11. Эти величины могут быть свойственны гидрофильным набухающим в воде полимерам, обладающим пределом набухания в диапазоне от 2 до 15. Содержание золь фракции оказывает малое или никакое влияние на селективную адгезию. Биоадгезионные композиции с высокой золь фракцией могут быть особенно полезны в продуктах для отбеливания зубов, предназначенных для использования в ночное время. Такие композиции могут саморазрушаться после выделения активного агента или достижения желаемого терапевтического либо косметического эффекта благодаря постепенному растворению пленки в слюне. Все эти факторы должны проявляться в сочетании. При этом следует отметить, что заявленный результат достигается и при численных значениях параметров согласно п.1 формулы изобретения. Если величина какого-либо единственного фактора отклоняется от этого правила, селективная адгезия исчезает.

В интерполимерных и полимер-олигомерных ПОП-НКС комплексах вышеприведенные физические свойства биоадгезионных композиций реализуются

наилучшим образом, если соотношение концентраций ПОП:НКС лежит в пределах от 1 до 3.

Пример 7. Применение гидрофильных чувствительных к давлению биоадгезионных пленочных композиций с целенаправленной адгезией к зубам в косметике.

5 При погружении в жидкую воду или помещении в рот, пленки био-ЧДА демонстрируют фазовый распад. В результате, набухшие пленки становятся снежно-белыми и плотно прилегают к зубам, принимая их рельеф. Вследствие прочной адгезии к зубам и отсутствию липкости к языку, деснам, небу и мягким буккальным тканям, пленки обеспечивают свободу говорить и демонстрируют ослепительную улыбку.

10 Благодаря этому ценному качеству, пленки био-ЧДА, не содержащие ингредиентов для ухода за зубами, могут быть полезны в косметике для временного декорирования зубов пользователя, в частности во время интервью, публичных выступлений, телепередач и т.п.

15 При желании может также быть предложена светопропускающая композиция, носимая без того, чтобы бросаться в глаза и быть заметной для других. Такая система может быть предназначена для использования в качестве защитного покрытия на поверхность зубов, при лечении гангренозного стоматита, герпеса и т.п., а также покрытия на раны.

20 Пример 8. Зубоотбеливающая пленочная композиция на основе смеси поликислоты с карбамид пероксидом.

Один вариант пленочной композиции для отбеливания зубов был получен из следующих ингредиентов методом полива - сушки:

25	Eudragit L-100-55	57.4 мас.%
	CP	22.6 мас.%
	TEC	20.0 мас.%

30 Взвешенные количества пероксида мочевины (0,8 г) и триэтилцитрата (0,7088 г) растворили соответственно в 5 и 2 мл этанола на магнитной мешалке. Полученные растворы были перенесены в стеклянный сосуд с 13 мл этанола. При интенсивном перемешивании медленно (в течение 2-5 мин) был добавлен Eudragit L-100-55. Композицию перемешивали на Cole-Farmer низкоскоростном смесителе с высоким крутящим моментом, снабженным пропеллерным элементом, покрытым тефлоном, имеющим диаметр 5,08 см.

35 Полученные пленки толщиной 50 мкм были полупрозрачными и гибкими. Пленки не обладали адгезией к сухой коже пальцев, но прочно прилипали к зубам при контакте под слабым надавливанием пальцем. Пленки носились дольше 1 часа и не прилипали к слизистым тканям полости рта. Однако, количественный анализ перекиси водорода выявил нулевую концентрацию активного пероксида, указывая, что перекись водорода разложилась во время приготовления образца.

40 Этот результат согласуется с ранее представленными данными исследования J.A. Dobado, J. Molina, D. Portal, Theoretical Study on the Urea-Hydrogen Peroxide 1:1 Complexes, J. Phys. Chem. A 1998, 102, 778-784, которые обнаружили разложение перекиси водорода в присутствии карбоксильных групп слабых органических кислот в растворах. В то же время, карбоксильные группы поликислоты Eudragit L-100-55 обеспечивают сильную селективную адгезию пленочной композиции к поверхности зубов и отсутствие адгезии к слизистым полости рта, обогащенным полианионом. Этот вывод формулирует фундаментальную проблему стабилизации перекиси водорода в присутствии поликислот. Решения этой проблемы описаны в примерах 9-17.

45 Примеры 9-16. Гидрофильные чувствительные к давлению биоадгезионные пленки

для ухода за зубами.

Согласно подходу, принятому в настоящем изобретении, для того, чтобы предотвратить разложение перекиси водорода в ходе получения биоадгезионных пленок для отбеливания зубов методом полива-сушки, карбоксильные группы поликислоты должны быть заблокированы посредством образования водородных связей с комплементарными функциональными группами полимерного НКС, олигомера или низкомолекулярного агента.

Таблица 2								
Композиции пленок гидрофильного био-ЧДА для отбеливания зубов были получены из ингредиентов, перечисленных в Таблице 2								
Пример №	9	10	11	12	13	14	15	16
Eudragit L 100-55, мас %	71.8	65.7	17.5	21.7	23.3	25.0	18.9	17.5
Kollidon VA64 мас %				31.8	34.0	36.7	40.2	52.5
Kollidon K-30 мас %				8.6	9.2	10.0	10.9	
Peroxidon K-90, мас %			62.5					
PEG-400 мас %			20.0	15.9	17.0	18.3	20.0	20.0
Мочевина wt %		14.3						
ТЕС wt %		10.0						
31% раствор перекиси водорода, мас %		10.0	10.0		10.0	10.0	10.0	10.0
Перекись карбамида мас %	28.2			22.0	6.6			
Расчетное содержание H ₂ O ₂ , мас %	10.0			7.0	10.0	10.0	10.0	10.0
Измеренное содержание H ₂ O ₂ , мас %	2.4	5.5	-	5.0	5.7	5.1	7.0	7.3
ПОП:НКС	-	-	3.6	1.9	1.9	1.9	2.7	3.0
Примечания	Прозрачная пленка, хорошая адгезия к зубам, отсутствие мукоадгезии, время ношения >1 час, снимается без остатка.	Прозрачная пленка 110 мкм, хорошая адгезия к зубам, отсутствие мукоадгезии, время ношения >1 час, снимается без остатка.	Прозрачная пленка, хорошая адгезия к зубам, отсутствие мукоадгезии, время ношения 10 мин, растворяется во рту.	Прозрачная пленка, хорошая адгезия к зубам, отсутствие мукоадгезии, время ношения >1 час, снимается без остатка.	Прозрачная пленка, хорошая адгезия к зубам, отсутствие мукоадгезии, время ношения >1 час, снимается без остатка..	Прозрачная пленка, хорошая адгезия к зубам, отсутствие мукоадгезии, время ношения >2 часов, снимается без остатка.	Светопроницающая пленка, хорошая адгезия к зубам, отсутствие мукоадгезии, время ношения >1 час, снимается без остатка.	Прозрачная пленка, хорошая адгезия к зубам, отсутствие мукоадгезии, время ношения >1 час, снимается без остатка.

Как показывают данные таблицы 2, биоадгезионные пленки для отбеливания зубов, описанные примерами 9 и 10, основаны на поликислоте Eudragit L-100-55 в качестве ПОП. В качестве отбеливающего агента пленка по примеру 9 содержит перекись мочевины. Взаимодействие пероксида карбамида с поликислотой в растворе приводит к частичному разложению перекиси водорода. В результате, при загрузке 10 мас % содержание перекиси водорода в пленке составляет только 2,4 мас %. Чтобы повысить концентрацию перекиси водорода в сухой пленке, в примере 10 поликислота была сначала смешана с мочевиной, и жидкая перекись добавлена к смеси. Это привело к более высокой концентрации перекиси водорода в биоадгезионной пленке (5,5 мас %). Несшитые композиции для отбеливания зубов, описанные примерами 9 и 10, основаны на биоадгезионной пленке, раскрытой в примере 2. Они обладают прекрасной адгезией к зубам и отсутствием мукоадгезии. Замечательная адгезия определяет продолжительное ношение отбеливающих пленок на зубах.

Пленки для отбеливания зубов по примерам 11-16 содержат полиоснование в качестве ПОП. Пленочная композиция, раскрытая в примере 11, включает комплекс высокомолекулярного ПВП с перекисью водорода (Peroxidone K-90) как ПОП и источник отбеливающего агента. ПВП нековалентно сшит через сравнительно короткие цепи ПЭГ-400, несущие комплементарные гидроксильные группы на обоих концах олигомерной молекулы. Таким образом, ПЭГ-400 одновременно выступает как ИКС и пластификатор ПВП. Поскольку оба компонента композиции водорастворимы, биоадгезионная пленка растворяется в слюне за 10-15 минут.

Составы 12-15 используют смесь двух полиоснований, ПВП (Kollidon K-30) и сополимера винилпирролидона с 40 мол % винилацетата (Kollidon VA64) в качестве ПОП. Содержание Kollidon VA64 в смесях с ПВП увеличивается от 31,8 (пример 12) до 40,2 мас % (пример 15). В отличие от ПВП, Kollidon VA64 значительно менее растворим в воде. Пленка био-ЧДА по примеру 16 содержит чистый Kollidon VA64 как ПОП и лишена ПВП K-30. Соотношение ПОП:ИКС меняется от 3,0 до 1,9. Все пленки демонстрируют прекрасную адгезию к зубам и отсутствие мукоадгезии, определяя тем самым время ношения зубоотбеливающей пленки, которое превышает 1 час (при толщине пленки 100-150 мкм).

Композиции 12 и 13 содержат пероксид карбамида в качестве агента для отбеливания зубов, в то время как все другие пленки используют 31 мас % водный раствор перекиси водорода. Все составы обеспечивают достаточную стабильность отбеливающего агента в процессе получения пленок методом полива-сушки. Методика получения пленок описана выше в примерах 1-6.

Примеры 17-24. Биоадгезионные композиции для отбеливания зубов на основе нековалентных комплексов гидрофильных функциональных полимеров.

Примеры 9-16 используют модельные полимеры - поликислоту Eudragit L-100-55 и полиоснования на основе гомо- и сополимеров винилпирролидона, Kollidon K-30, K-90 и Kollidone VA64 - в качестве ПОП и ИКС в композициях для отбеливания зубов с селективной адгезией к зубам. Тем не менее, эти гидрофильные полимеры отнюдь не исчерпывают длинный список компонентов, пригодных для применения в биоадгезионных платформах зубоотбеливающих пленок-стрипов. Некоторые другие пригодные функциональные полимеры описаны в примерах 17-24.

Пероксидсодержащие гидрофильные био-ЧДА композиции были получены из комплементарных функциональных полимеров, перечисленных в таблице 3, методом полива-сушки, описанным в примерах 1-6.

Таблица 3

Пример №	17	18	19	20	21	22	23	24
Advantage HC-37							55.0	
Aquaflex SF-40								55.0
СРС		25.0						
Eudragit L 100-55, мас %			20.0	20.0	22.5		20.0	20.0
Gantrez S97						65.7		
НРМСП	25.0							
НРС			10.0					
Kollidon VA64 wt %	50.0	50.0	45.0	45.0				
PEG-400 мас %	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	10.0	15.0	15.0
PVA				10.0				
PVCL					52.5			
Мочевина мас %						14.3		
31% Раствор пере-	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0

киси водорода, мас %								
Расчетное содержание H ₂ O ₂ , мас %	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0

5	Измеренное содержание H ₂ O ₂ , мас %	5.9	4.2	6.0	4.9	6.3	5.9	5.5	5.7
	ПОП:НКС	2.0	2.0	1.5	1.5	2.3	-	2.8	2.8
10	Примечание	Прозрачная пленка, хорошая адгезия к зубам, отсутствие мукоадгезии, время ношения >1 час, снимается без остатка.	Прозрачная пленка 230 мкм, хорошая адгезия к зубам, отсутствие мукоадгезии, время ношения >1 час, снимается без остатка.	Прозрачная пленка, хорошая адгезия к зубам, отсутствие мукоадгезии, время ношения >30 мин, снимается без остатка.	Прозрачная пленка, хорошая адгезия к зубам, отсутствие мукоадгезии, время ношения >30 мин, снимается без остатка.	Прозрачная пленка, хорошая адгезия к зубам, отсутствие мукоадгезии, время ношения >1 час, снимается без остатка.	Прозрачная пленка, хорошая адгезия к зубам, отсутствие мукоадгезии, время ношения >1,5 час, снимается без остатка.	Прозрачная пленка, хорошая адгезия к зубам, отсутствие мукоадгезии, время ношения >1 час, снимается без остатка.	Прозрачная пленка, хорошая адгезия к зубам, отсутствие мукоадгезии, время ношения >1 час, снимается без остатка.

15 Композиции, соответствующие примерам 17-19, включают полиоснование Kollidon VA64 в качестве ПОП и карбоксил- либо гидроксилсодержащие производные целлюлозы в качестве НКС. Композиции для отбеливания зубов, описанные примерами 19 и 20, используют смеси карбоксилсодержащего полимерного НКС, Eudragit L-100-55, с полимерами, несущими гидроксильные группы в их повторяющихся звеньях цепи, гидроксипропил целлюлозу (CPC) и поливиниловый спирт (PVA). Карбоксильные группы образуют более прочные водородные связи, чем гидроксильные группы. Таким образом, минорные НКС (CPC и PVA) выступают в роли компатибилизаторов между НКС и ПОП, облегчая формирование более податливой межмакромолекулярной сетки.

25 Как следует из примеров 4 и 5, сравнительных патентных заявок США Nos. 2003/0152528, 2003/0235549, 2004/0105834, 2006/0171906 by P. Singh, G.W. Cleary, M.M. Feldstein, D.F. Bairamov at al., а также из статьи P.E. Kireeva, M.B. Novikov, P. Singh, G.W. Cleary, M.M. Feldstein, Tensile properties and adhesion of water absorbing hydrogels based on triple poly(N-vinyl pyrrolidone) / poly(ethylene glycol) / poly(methacrylic acid-co-ethylacrylate) blends, J. Adhesion Sci. Technol., vol.21 No.7, 2007, pp.531-557, стехиометрический сетчатый комплекс ПВП с ПЭГ-400, нековалентно сшитый небольшим количеством Eudragit L-100-55, является весьма успешной биоадгезионной платформой для зубоотбеливающих продуктов. Как показывают примеры 4 и 5, ПВП - слишком гигроскопичный полимер, и композиции на его основе очень быстро растворяются в слюне. В отличие от него, поливинилкапролактан (ПВК) принадлежит к тому же классу поливиниламидов, но отличается от ПВП меньшей гидрофильностью и растворимостью в водных средах. Как демонстрирует пример 21, тройной комплекс ПВК-ПЭГ - Eudragit L-100-55 обеспечивает успешную комбинацию свойств и служит полезной биоадгезионной платформой для отбеливания зубов.

40 Gantrez S97 представляет собой сополимер малеиновой кислоты и метилвинилового эфира. Как указывает пример 22 в сравнении с примером 10, его водородно-связанный комплекс с мочевиной проявляет селективную адгезию к поверхности зубов и обеспечивает стабильность абсорбированных молекул перекиси водорода. Таким образом, поликислоты различной химической структуры могут использоваться в биоадгезионных платформах для отбеливания зубов.

45 Примеры 23 и 24 иллюстрируют биоадгезионные композиции для отбеливания зубов на основе полиоснований - тройных сополимеров винилпирролидона, винилкапролактама и акрилового мономера. Advantage HC-37 и Aquaflex SF-40, оба доступны от Ashland. Третий сополимер в Advantage HC-37 - диметиламиноэтил

метакрилат, тогда как Aquaflex SF-40 содержит диметиламинопропил метакриламид. Все композиции обеспечивают прекрасную адгезию к зубам, отсутствие мукоадгезии, и стабильность перекиси водорода.

5 Физические свойства композиций для отбеливания зубов по примерам 8-24, ответственные за целенаправленную адгезию к зубам, составляют:

Температура стеклования набухшего гидрогеля, измеренная через 10 минут после его погружения в водную среду - от -40 до -126°C;

модуль упругости в набухшем состоянии G' от 0,01 до 0,45 МПа;

тангенс угла потерь в набухшем состоянии от 0,78 до 1,20,

10 массовая доля воды в образце после набухания в течение 10 мин (или степень набухания в водной среде в течение 10 минут) - от 0,1 до 0,7;

предел набухания - между 1 и 15.

Пример 25. Композиции для отбеливания зубов в жидкой или гелеобразной форме.

15 Жидкие и гидрогелевые композиции, относящиеся к твердым отбеливающим составам, описанным в примерах 8-24, могут также наноситься на поверхность зубов в форме соответствующих поливочных растворов. Способ приготовления жидкой композиции иллюстрируется следующей типичной методикой.

Жидкая композиция для отбеливания зубов была получена смешением следующих компонентов на магнитной мешалке:

20

Этиловый спирт	15 мл
Перекись водорода (30% водный раствор)	1,89 г
Eudragit L-100-55	3,75 г
Карбамид пероксид	0,92 г
ТЭЦ	0,58 г

25

Жидкий продукт для отбеливания зубов представляет собой прозрачный гель, который наносится кисточкой или ватным тампоном непосредственно на поверхность зубов. Гель нужно нанести прямо на открытые зубы и высушить в течение 30 секунд. Инструкции обычно предусматривают нанесение геля дважды в день в течение 14 суток. Первоначальные результаты начинают обнаруживаться через несколько дней и

30

сохраняются примерно четыре месяца.

Пример 26. Покрытие стрипа для отбеливания зубов биорассасывающимся защитным

слоем, непроницаемым для пероксида.

35

Чтобы предотвратить выделение перекиси водорода в рот из пленки-стрипа, нанесенной на зубы, обратная сторона стрипа, обращенная к языку, должна быть покрыта тонким (5-10 мкм) защитным гидрофобным слоем, непроницаемым для воды и перекиси водорода. В качестве материалов для защитного слоя могут быть использованы воски I и II (микрористаллический парафин 180/185 и микрористаллический парафин 140/145), поставляемые Wacker.

40

Покрытие стрипа слоем воска может быть осуществлено поливом-сушкой из раствора в гексане или из расплава, с использованием бумажного аппликатора, опрыскиванием одной стороны стрипа раствором воска, или нанесением воска с помощью кисточки.

Пример 27. Зубоотбеливающие стрипы, предназначенные для аппликации на верхние и нижние зубы.

45

В оральной полости слюна главным образом скопляется у нижнего ряда зубов. По этой причине стрипы, нанесенные на нижние зубы, поглощают значительно больше влаги, чем стрипы нанесенные на верхние зубы. В этой связи композиции для отбеливания зубов, предназначенные для аппликации на нижние зубы, должны обладать более высоким сопротивлением к сползанию для фиксации стрипов на месте аппликации.

Для усиления сопротивления к ползучести гидратированной зубоотбеливающей композиции могут быть использованы два подхода. Первый подход заключается в увеличении водопоглощающей способности композиции и представляет собой включение абсорбентов воды. Пригодные абсорбенты влаги могут быть или в форме частиц, смешиваемых с композицией, либо в форме гидрофильных тканых или нетканых материалов, импрегнированных адгезивом. Абсорбенты в форме частиц включают микрокристаллическую целлюлозу, тальк, лактозу, каолин, манит, коллоидный диоксид кремния, оксид алюминия, оксид цинка, оксид титана, силикат магния, двойную соль магния и алюминия кремниевой кислоты, крахмал, сульфат кальция, стеарат кальция, фосфат кальция, глиноземы, такие как лапонит, полиакриламид, известный под торговой маркой Water Lock[®] Superabsorbent Polymer, доступный от SNI Solutions. Подходящие тканые или нетканые полотна могут быть выбраны из класса хлопчатобумажных материалов.

Альтернативный подход состоит в усилении сопротивления сползанию зубоотбеливающей композиции и связан с увеличением плотности нековалентной сшивки. С этой целью, соотношение концентраций ППО:НКС должно быть уменьшено, приближаясь к единице. Увеличение сопротивления ползучести может быть также достигнуто смешением адгезионной композиции с инертными наполнителями, например сополимерами полиуретана и полиэфирамида, полиэфирами и сополимерами полиэфиров, нейлоном и вискозой. Предпочтительным наполнителем является коллоидный диоксид кремния, в частности Cab-O-Sil[®] (Cabot Corporation, Бостон, МА).

Формула изобретения

1. Гидрофильный чувствительный к давлению биоадгезив, представляющий собой нековалентный комплекс пленкообразующего полимера, по крайней мере, с одним из следующих комплементарных компонентов:

полимерным сшивающим агентом,
 олигомерным сшивающим агентом,
 низкомолекулярным веществом
 или смесью, по меньшей мере, из двух указанных компонентов,
 где пленкообразующий полимер и полимерный сшивающий агент выбраны из класса гидрофильных полимеров,

при этом компоненты биоадгезива взяты в количестве, обеспечивающем получение комплекса, характеризующегося прилипанием к поверхности зубов и отсутствием липкости к другим тканям в полости рта, со следующими параметрами:

температура стеклования в набухшем состоянии - от -40 до -126°C,
 модуль упругости G' в набухшем состоянии - от 0,01 до 0,45 МПа,
 тангенс угла потерь в набухшем состоянии - от 0,78 до 1,20,
 степень набухания в водной среде в течение 10 минут - от 0,1 до 0,7,
 предел набухания - от 1 до 15.

2. Биоадгезив по п.1, характеризующийся тем, что он дополнительно содержит, по крайней мере, один пластификатор.

3. Биоадгезив по п.1, характеризующийся тем, что пленкообразующий полимер и сшивающий агент взяты в массовом соотношении от 3:1 до 1:1.

4. Биоадгезив по п.1, характеризующийся тем, что пленкообразующий гидрофильный полимер присутствует в смеси в концентрации 20-90 мас.%, предпочтительно 30-80 мас.% и более предпочтительно 40-60 мас.%.

5. Биоадгезив по п.1, характеризующийся тем, что температура стеклования измерена

с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии в режиме нагрева со скоростью 20°/мин.

5 6. Биоадгезив по п.1, характеризующийся тем, что в качестве пленкообразующего полимера используют поликислоту, а в качестве полимерного нековалентного сшивающего агента - полиоснование.

7. Биоадгезив по п.1, характеризующийся тем, что в качестве пленкообразующего полимера используют полиоснование, а в качестве полимерного нековалентного сшивающего агента - поликислоту.

10 8. Биоадгезив по п.6 или 7, характеризующийся тем, что поликислоту выбирают из полиакриловой кислоты, полиметакриловой кислоты, полималеиновой кислоты, поливинилового спирта, поливинилфенола, производных целлюлозы, содержащих карбоксильные, гидроксильные группы, их смесей или сополимеров соответствующих мономеров друг с другом или с другими мономерами, а полиоснование выбирают из поли-N-виниллактамов, поли-N-виниламидов, поли-N-алкилакриламидов, 15 поливиниламинов, соответствующих сополимеров и других полимеров, содержащих аминогруппы, полиуретанов, полипептидов, их сополимеров, белков, хитозанов, а также из смеси указанных полиоснований.

9. Биоадгезив по п.1, характеризующийся тем, что пленкообразующий полимер является сополимером метакриловой кислоты с алкилакрилатами или метакрилатами, 20 или является сополимером малеиновой кислоты с алкиловым эфиром винилового спирта, или является карбоксилсодержащим производным целлюлозы.

10. Биоадгезив по п.1, характеризующийся тем, что пленкообразующий полимер выбран из группы сополимеров поли-N-винилпирролидона, поли-N-винилвалеролактама, поли-N-винилкапролактама и их смесей.

25 11. Биоадгезив по п.1, характеризующийся тем, что пленкообразующий полимер выбран из поли-N-диалкиламиноалкилакрилата, поли-N-диалкиламиноалкилметакрилата, поли-N-диалкилакриламидов, политриметиламмонийэтилметакрилата, поли-N-виниллактамов, сополимеров соответствующих мономеров и комбинаций любых вышеперечисленных полимеров.

30 12. Биоадгезив по п.1, характеризующийся тем, что пленкообразующий полимер является хитозаном.

13. Биоадгезив по п.1, характеризующийся тем, что пленкообразующий полимер имеет среднее значение молекулярной массы в пределах от 100000 до 2000000 г/моль, предпочтительно от 500000 до 1500000 г/моль.

35 14. Биоадгезив по п.1, характеризующийся тем, что полимерный сшивающий агент является хитозаном.

15. Биоадгезив по п.1, характеризующийся тем, что сшивающий агент включает один или несколько комплементарных полимеров и/или олигомеров, которые нековалентно сшивают пленкообразующий полимер в трехмерную, когезионно прочную 40 макромолекулярную сетчатую структуру.

16. Биоадгезив по п.1, характеризующийся тем, что в качестве сшивающего агента используют комплементарный олигомер, содержащий на концах короткой цепи реакционные группы, при этом пленкообразующий полимер сшит комплементарным олигомером посредством водородных связей.

45 17. Биоадгезив по п.16, характеризующийся тем, что комплементарный олигомер, содержащий на концах короткой цепи реакционные группы, имеет молекулярную массу в пределах от около 45 до 800 г/моль, предпочтительно от около 300 до 600 г/моль.

18. Биоадгезив по п.16, характеризующийся тем, что комплементарный олигомер

выбран из группы, состоящей из полиспиртов, мономерных и олигомерных алкиленовых гликолей, полиалкиленовых гликолей, полиалкиленовых гликолей с карбоксильными группами на концах, полиалкиленовых гликолей с аминогруппами на концах, эфиров спиртов, алкандиолов и карбоновых дикислот.

5 19. Биоадгезив по п.18, характеризующийся тем, что комплементарный олигомер выбран из группы, состоящей из полиалкиленгликолей и полиалкиленгликолей с карбоксильными группами на концах.

20. Биоадгезив по п.1, характеризующийся тем, что в качестве сшивающего агента используют полиэтиленгликоль, преимущественно полиэтиленгликоль 400.

10 21. Биоадгезив по п.2, характеризующийся тем, что в качестве пластификатора используют полиэтиленгликоль, преимущественно полиэтиленгликоль 400.

22. Биоадгезив по п.2, характеризующийся тем, что в качестве пластификатора используют низкомолекулярный пластификатор.

15 23. Биоадгезив по п.22, характеризующийся тем, что низкомолекулярный пластификатор выбран из группы, состоящей из диалкилфталатов, дициклоалкилфталатов, диарилфталатов, смешанных алкил-арилфталатов, алкилфосфатов, арилфосфатов, алкилцитратов, сложных эфиров алкилцитратов, сложных эфиров лимонной кислоты, алкиладипатов, диалкилтартратов, диалкилсебацинатов, диалкилсукцинатов, алкилгликолятов, алкилглицеролатов, сложных
20 гликолевых эфиров, сложных глицериновых эфиров и их смесей.

24. Биоадгезив по п.22, характеризующийся тем, что низкомолекулярный пластификатор выбран из группы, состоящей из диметилфталата, диэтилфталата, дипропилфталата, ди-2-этилгексилфталата, диизопропилфталата, диамилфталата, дикаприлфталата, трибутилфосфата, триоктилфосфата, трикрезилфосфата,
25 трифенилфосфата, триметилцитрата, триэтилцитрата, трибутилцитрата, ацетилтриэтилцитрата, тригексилцитрата, диоксиладипата, диэтиладипата, ди-2-метилэтиладипата, дигексиладипата, диэтилтартрата, дибутилтартрата, диэтилсебацината, дипропилсебацината, динонилсебацината, диэтисукцината, дибутилсукцината, глицериндиацетата, глицеринтриацетата,
30 глицеринмонолактатдиацетата, метилфталилэтилгликолята, бутилфталилбутилгликолята, этиленгликольдиацетата, этиленгликольдибутирата, триэтиленгликольдиацетата, триэтиленгликольдибутирата, триэтиленгликольдипропионата и их смесей.

25. Биоадгезив по п.1, характеризующийся тем, что содержание компонентов
35 обеспечивает получение композиции в виде прозрачной или полупрозрачной пленки, которая приобретает белый цвет после нанесения на зубы.

26. Биоадгезив по п.1, характеризующийся тем, что в качестве низкомолекулярного вещества используют мочевины.

27. Композиция для ухода за зубами, включающая гидрофильный чувствительный
40 к давлению биоадгезив по любому из пп.1-26 и один или несколько активных агентов.

28. Композиция по п.27, характеризующаяся тем, что в качестве активных агентов используют вещества или их смеси, выбранные из группы: агенты для отбеливания зубов, агенты против зубного камня, источники фторид-иона, антимикробные агенты, противовоспалительные агенты, питательные вещества, антиоксиданты, антагонисты
45 H₂, десенсибилизирующие вещества, противовирусные агенты, противогрибковые агенты, красящие агенты, хелатообразователи, поверхностно-активные вещества, пигменты и их смеси.

29. Композиция по п.28, характеризующаяся тем, что агент для отбеливания зубов

выбран из группы, состоящей из пероксидов, хлоритов металлов, перкарбонатов, пероксикислот и их комбинаций.

5 30. Композиция по п.29, характеризующаяся тем, что пероксид выбран из группы, состоящей из перекиси водорода, перкарбоната кальция, перекиси карбамида и их смесей.

31. Композиция по п.29, характеризующаяся тем, что пероксид является органической перекисью.

10 32. Композиция по п.31, характеризующаяся тем, что органическая перекись выбрана из группы, состоящей из диалкилпероксидов, диацилпероксидов, перекисей сложных эфиров, пероксидикарбонатов, перекисей кетонов и гидропероксидов.

33. Композиция по п.32, характеризующаяся тем, что диалкилпероксид является трет-бутил пероксидом или 2,2-бис-трет-бутилпероксипропаном.

34. Композиция по п.32, характеризующаяся тем, что диацилпероксид является перекисью бензоила или перекисью ацетона.

15 35. Композиция по п.32, характеризующаяся тем, что перекись сложного эфира является трет-бутилпербензоатом или трет-бутилпер-2-этилгексаноатом.

36. Композиция по п.32, характеризующаяся тем, что пероксидикарбонат является дицетилпероксидикарбонатом или дициклогексилпероксидикарбонатом.

20 37. Композиция по п.32, характеризующаяся тем, что перекись кетона является перекисью циклогексанона или перекисью метилэтилкетона.

38. Композиция по п.32, характеризующаяся тем, что гидропероксид является перекисью кумола или трет-бутилгидропероксидом.

25 39. Композиция по п.28, характеризующаяся тем, что агент для отбеливания зубов является хлоритом металла, выбранным из группы, состоящей из хлорита кальция, хлорита бария, хлорита магния, хлорита лития, хлорита натрия, хлорита калия, или гипохлоритом или диоксидом хлора.

40. Композиция по п.28, содержащая два или более различных агента для отбеливания зубов.

30 41. Композиция по п.28, которая содержит агенты для отбеливания зубов в количестве 0,1-60 мас. %.

42. Композиция по п.40, в которой в качестве первого агента для отбеливания зубов используют агент, который инертен в сухой среде, но активируется при контакте с влагой с постепенным выделением, например, перекиси водорода и образованием щелочного pH; в качестве второго агента для отбеливания зубов используют агент, 35 который инертен в сухой среде, но активируется при контакте с водным основанием с быстрым выделением, например, перекиси водорода.

43. Композиция по п.40, характеризующаяся тем, что первый агент для отбеливания зубов является перекисью карбамида.

40 44. Композиция по п.40, характеризующаяся тем, что второй агент для отбеливания зубов является перкарбонатом натрия.

45 45. Композиция по п.28, характеризующаяся тем, что в качестве активного агента содержит отбеливающий агент, при этом в качестве комплементарного низкомолекулярного вещества в гидрофильном чувствительном к давлению биоадгезиве использована мочевиная, стабилизирующая отбеливающий агент.

46. Композиция по п.45, характеризующаяся тем, что в качестве отбеливающего агента содержит пероксид, при этом в гидрофильном чувствительном к давлению биоадгезиве в качестве пленкообразующего полимера использована поликислота, в качестве нековалентного сшивающего агента и пластификатора - полиэтиленгликоль,

а также в качестве нековалентного сшивающего агента использовано низкомолекулярное вещество - мочеви́на.

5 47. Композиция по п.27, характеризующаяся тем, что она дополнительно содержит, по меньшей мере, одну добавку, выбранную из группы, состоящей из наполнителей, консервантов, регуляторов рН, смягчителей, загустителей, окрашивающих веществ, пигментов, красителей, светопреломляющих частиц, ароматизаторов, вкусовых агентов, подсластителей, стабилизаторов, связующих агентов, агентов для уменьшения липкости и усилителей проницаемости.

10 48. Композиция по п.47, характеризующаяся тем, что ароматизатор выбран из группы, состоящей из грушанки, перечной мяты, курчавой мяты, ментола, фруктовых ароматов, ванили, корицы, пряностей, ароматных масел и бальзамов, их комбинаций.

49. Композиция по п.47, характеризующаяся тем, что подсластитель выбран из группы, состоящей из сахарозы, фруктозы, аспартама, ксилита и сахарина.

15 50. Композиция по п.27, характеризующаяся тем, что содержание компонентов обеспечивает получение композиции в виде гибкой пленки.

51. Композиция по п.27, характеризующаяся тем, что она дополнительно содержит летучий растворитель, при этом содержание компонентов обеспечивает получение композиции в виде прозрачного или полупрозрачного раствора или геля.

20 52. Композиция по п.50, характеризующаяся тем, что она дополнительно содержит абсорбирующий влагу наполнитель.

53. Композиция по 52, характеризующаяся тем, что абсорбирующий влагу наполнитель представляют собой твердые частицы или тканый либо нетканый материал.

54. Композиция по п.50, характеризующаяся тем, что пленка выполнена с внешним полимерным покрытием, непроницаемым для перекиси водорода и воды.

25 55. Композиция по п.50, характеризующаяся тем, что пленка представляет собой пленку-стрип, нерастворимую в слюне, имеющую толщину от 50 до 500 мкм, предпочтительно от 100 до 350 мкм.

30 56. Композиция по п.50, характеризующаяся тем, что содержание компонентов обеспечивает получение пленки, растворяющейся или размокающей в слюне в течение от 30 минут до 24 часов, предпочтительно от 30 мин до 8 час.

35

40

45