(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 113692307 B
(45)授权公告日 2025.03.28

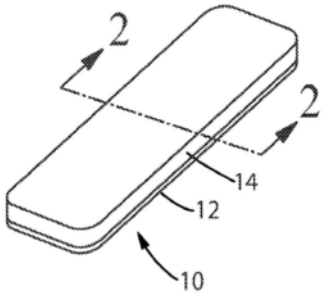
(21)申请号 202080029231.9
(22)申请日 2020.04.08
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113692307 A
(43)申请公布日 2021.11.23
(30)优先权数据
19169637.6 2019.04.16 EP
19169630.1 2019.04.16 EP
19169629.3 2019.04.16 EP
19169621.0 2019.04.16 EP
19169615.2 2019.04.16 EP
19169614.5 2019.04.16 EP
19169624.4 2019.04.16 EP
62/834684 2019.04.16 US
62/834674 2019.04.16 US
62/834662 2019.04.16 US
62/834654 2019.04.16 US
62/834647 2019.04.16 US
62/834631 2019.04.16 US
62/834625 2019.04.16 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.10.15
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/027126 2020.04.08
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/214458 EN 2020.10.22
(73)专利权人 宝洁公司
地址 美国俄亥俄州
(72)发明人 P·A·萨格尔 J·拉加伊亚 M·D·柯蒂斯
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 童春媛 彭昶
(51)Int.Cl.
A61K 8/22(2006.01)
A61K 8/06(2006.01)
A61K 8/81(2006.01)
A61K 8/42(2006.01)
A61Q 11/00(2006.01)
A61C 19/00(2006.01)
(56)对比文件
CN 102939069 A,2013.02.20
CN 1893917 A,2007.01.10
审查员 楚翠翠
权利要求书3页 说明书47页 附图2页

(54)发明名称

包括电磁辐射源和含亲水性漂白剂颗粒的半固体多相口腔组合物的试剂盒

(57)摘要

本发明提供了一种试剂盒,所述试剂盒包括电磁辐射源以及用于美白牙齿的呈分散体形式的半固体多相口腔组合物。



CN 113692307 B

1.一种试剂盒,包括

a)半固体多相口腔组合物,所述半固体多相口腔组合物包含:

i)按所述半固体多相口腔组合物的重量计0.01%至40%的亲水性漂白剂颗粒;以及

ii)按所述半固体多相口腔组合物的重量计至少60%的疏水相;

b)电磁辐射源,所述电磁辐射源能够将具有在200nm至1700nm范围内的一个或多个波长的电磁辐射导向至少一个牙齿;并且

其中所述疏水相和/或所述半固体多相口腔组合物的锥体针入度稠度值为25至300;

其中所述半固体多相口腔组合物为半固体分散体;

其中所述半固体多相口腔组合物是非水性的、不含添加的水和/或无水的;并且

其中至少40重量份的亲水性漂白剂颗粒溶于100重量份的水中,以及其中所述亲水性漂白剂颗粒选自过氧化脲、过氧化氢与聚乙烯吡咯烷酮聚合物的复合物、或它们的混合物。

2.根据权利要求1所述的试剂盒,其中所述疏水相和/或所述多相口腔组合物的锥体针入度稠度值通过ASTM 937测得为50至250,并且/或者其中所述疏水相的滴熔点通过ASTM D127-08测得为50℃至100℃。

3.根据权利要求2所述的试剂盒,其中所述疏水相和/或所述多相口腔组合物的锥体针入度稠度值通过ASTM 937测得为100至200。

4.根据权利要求2所述的试剂盒,其中所述疏水相的滴熔点通过ASTM D127-08测得为50℃至90℃。

5.根据权利要求2所述的试剂盒,其中所述疏水相的滴熔点通过ASTM D127-08测得为60℃至80℃。

6.根据权利要求1-5中任一项所述的试剂盒,其中所述亲水性漂白剂颗粒的数均当量直径、表面积平均当量直径或体积平均当量直径为0.001微米至1000微米。

7.根据权利要求1-5中任一项所述的试剂盒,其中所述亲水性漂白剂颗粒的数均当量直径、表面积平均当量直径或体积平均当量直径为0.01微米至1000微米。

8.根据权利要求1-5中任一项所述的试剂盒,其中所述亲水性漂白剂颗粒的数均当量直径、表面积平均当量直径或体积平均当量直径为0.1微米至100微米。

9.根据权利要求1-5中任一项所述的试剂盒,其中所述亲水性漂白剂颗粒的数均当量直径、表面积平均当量直径或体积平均当量直径为1微米至100微米。

10.根据权利要求1-5中任一项所述的试剂盒,其中所述亲水性漂白剂颗粒不溶于所述半固体多相口腔组合物。

11.根据权利要求1-5中任一项所述的试剂盒,其中所述疏水相不溶于水。

12.根据权利要求1-5中任一项所述的试剂盒,其中所述疏水相包含以下项中的至少一种:矿物油、用蜡增稠的矿物油、用聚乙烯增稠的矿物油、和/或凡士林。

13.根据权利要求1-5中任一项所述的试剂盒,其中所述疏水相包含以下项中的至少一种:用蜡增稠的矿物油、用聚乙烯增稠的矿物油、和/或凡士林。

14.根据权利要求1-5中任一项所述的试剂盒,其中所述疏水相包含凡士林。

15.根据权利要求1-5中任一项所述的试剂盒,其中横截面积大于10000平方微米的亲水性漂白剂颗粒的二维密度能够为每平方厘米二维平面不超过25。

16.根据权利要求1-5中任一项所述的试剂盒,其中横截面积大于10000平方微米的亲

水性漂白剂颗粒的二维密度能够为每平方厘米二维平面不超过10。

17.根据权利要求1-5中任一项所述的试剂盒,其中横截面积大于10000平方微米的亲水性漂白剂颗粒的二维密度能够为每平方厘米二维平面不超过5。

18.根据权利要求1-5中任一项所述的试剂盒,其中横截面积大于10000平方微米的亲水性漂白剂颗粒的二维密度能够为每平方厘米二维平面不超过1。

19.根据权利要求1-5中任一项所述的试剂盒,其中所述半固体多相口腔组合物包含按所述半固体多相口腔组合物的重量计少于0.1%的漂白剂。

20.根据权利要求1-5中任一项所述的试剂盒,其中所述半固体多相口腔组合物包含按所述半固体多相口腔组合物的重量计少于0.099995%的漂白剂,按所述半固体多相口腔组合物的重量计少于0.095%的漂白剂,或按所述半固体多相口腔组合物的重量计少于0.09%的漂白剂。

21.根据权利要求1-5中任一项所述的试剂盒,其中所述半固体多相口腔组合物不含添加的粘合剂、添加的亲和性试剂、添加的活性物质释放剂、添加的过氧化物释放剂、分散剂和/或它们的混合物。

22.根据权利要求21所述的试剂盒,其中所述粘合剂、所述亲和性试剂、所述活性物质释放剂、所述过氧化物释放剂、所述分散剂和/或它们的混合物是亲水性的。

23.根据权利要求1-5中任一项所述的试剂盒,其中所述半固体多相口腔组合物不含有机硅粘合剂、环状有机硅、有机硅、有机硅流体、聚二甲基硅氧烷、石蜡油、有机硅与烃的混合物、液体有机硅与液体烃的混合物、三甲基甲硅烷氧基硅酸酯/聚二甲基硅氧烷醇交联聚合物、有机硅树脂和有机硅氧烷的缩合产物、或它们的组合。

24.根据权利要求1-5中任一项所述的试剂盒,所述试剂盒还包括附加口腔护理剂。

25.根据权利要求24所述的试剂盒,其中所述附加口腔护理剂包含氟化亚锡、氯化亚锡、或它们的组合。

26.根据权利要求1-5中任一项所述的试剂盒,其中所述电磁辐射源发出在400nm至500nm范围内的电磁辐射。

27.根据权利要求26所述的试剂盒,其中撞击在递送载体的外表面上的400nm至500nm范围内的电磁辐射在175mW/cm^2至225mW/cm^2的范围内。

28.根据权利要求1-5中任一项所述的试剂盒,所述试剂盒还包括递送载体(10)。

29.根据权利要求28所述的试剂盒,其中所述递送载体(10)为透明或半透明的递送载体(10)。

30.根据权利要求28所述的试剂盒,其中所述递送载体(10)对于波长为200nm至1700nm的电磁辐射是透明或半透明的。

31.根据权利要求28所述的试剂盒,其中所述递送载体(10)允许10%、20%或30%至40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%的400nm至500nm的电磁辐射穿过以到达牙齿的表面。

32.根据权利要求28所述的试剂盒,其中所述递送载体包括条带、材料膜、海绵材料或牙托中的至少一种。

33.一种用于美白牙齿的美容且非治疗的方法,所述美容方法包括使用根据前述权利要求中任一项所述的试剂盒,包括:

a)将所述半固体多相口腔组合物施用于至少一个牙齿表面,使得所述半固体多相口腔护理组合物接触所述至少一个牙齿表面;以及

b)将具有在200nm至1700nm范围内的一个或多个波长的电磁辐射导向所述至少一个牙齿。

34.根据权利要求33所述的美容且非治疗的方法,其中波长在400nm至500nm范围内。

包括电磁辐射源和含亲水性漂白剂颗粒的半固体多相口腔组合物的试剂盒

技术领域

[0001] 本发明涉及一种试剂盒,该试剂盒包括电磁辐射源和用于美白牙齿的半固体多相口腔组合物。

背景技术

[0002] 目前在市场上的是用其将各种美容和/或治疗活性物质递送到牙齿和口腔的牙科制品。此类产品的示例包括:刷牙助剂,诸如用于递送口腔护理活性物质例如多磷酸盐或氟化物的洁齿剂产品;包含口气清新剂或抗菌活性物质的漱口水;以及用于将漂白活性物质递送到牙齿的美白条。具体地讲,利用牙条将美容或处理有益效果递送到牙齿和口腔粘膜表面上已被认为是一种既方便又经济的方法。例如,牙齿美白条实现牙齿和美白组合物之间的持续接触,其中首先将美白组合物施涂在条上,然后施用到牙齿上。

[0003] 尽管存在上述已知用于治疗口腔疾病的方法,尤其是用于美白牙齿的方法,但仍然需要提供具有改善的漂白功效、增加的美白速度、降低的牙齿敏感性和/或降低的口腔软组织刺激的产品。现有技术一般试图通过增加组合物中漂白剂的含量来解决改善的漂白功效和/或增加的美白速度。然而这种方法存在一些问题。首先,参与者可能感觉到刺激性和/或敏感性增加,这种刺激性和/或敏感性与使用的漂白剂用量增加有关。此外,世界各地的一些管理机构和法律不允许将含量超出一定浓度的漂白剂用于产品中。因此,尽管存在上述已知用于治疗口腔疾病的方法,尤其是用于美白牙齿的方法,但仍然需要提供具有改善的漂白功效、增加的美白速度、降低的牙齿敏感性和/或降低的口腔软组织刺激的产品。本发明克服了现有技术的一些限制,并且涉及一种半固体多相口腔组合物,该半固体多相口腔组合物包含亲水性漂白剂颗粒和疏水相,其中疏水相相对于亲水性漂白剂颗粒占主要比例。

发明内容

[0004] 本发明提供了一种试剂盒,该试剂盒包括:a)半固体多相口腔组合物,该半固体多相口腔组合物包含按半固体多相口腔组合物的重量计约0.01%至约40%的亲水性漂白剂颗粒;以及按半固体多相口腔组合物的重量计至少约60%的疏水相;以及b)电磁辐射源,该电磁辐射源能够将具有在约200nm至约1700nm范围内的一个或多个波长的电磁辐射导向至少一个牙齿;其中所述疏水相和/或所述半固体多相口腔组合物的锥体针入度稠度值为约25至约300;并且其中半固体多相口腔组合物为半固体分散体。

[0005] 本发明可用于通过将组合物直接施用到牙齿上来向口腔递送美白有益效果。此外,可经由递送载体,诸如材料的条或膜、牙托、海绵材料或它们的混合物来施用组合物。递送载体可经由本文的组合物附接到牙齿或粘附功能可独立于本文的组合物提供(例如,可通过与本发明组合物和递送载体一起使用的单独粘合剂组合物来提供)。

[0006] 递送载体可经由作为递送载体的一部分的附接装置附接到牙齿上,例如递送载体

可任选地具有足够的尺寸,以使一经施用,递送载体和口腔软组织交迭,致使更多的牙齿表面能被漂白。递送载体也可通过递送载体和包括牙齿在内的口腔表面之间的物理干扰或机械互锁而附接到口腔。

附图说明

[0007] 图1为递送体系10的透视图,所述递送体系包括在第二层14中涂覆本发明组合物时,具有圆角的材料条带12。

[0008] 图2为沿图1的剖面线2-2截取的剖视图,其示出条带的示例。

[0009] 图3是示出使用位于牙齿22和材料条带12之间的第二层14组合物附接到牙齿22的递送体系10的剖视平面图。

[0010] 图4是沿图3的剖面线4-4截取的牙齿的剖视正视图,其示出粘附于牙齿22的递送体系10。

[0011] 图5示出适用于与本发明的组合物一起使用的牙托30。

[0012] 图6示出根据本发明的某些实施方案,用于将具有约455nm的峰值强度波长的电磁辐射递送至透明口腔件;以有助于朝向牙齿表面可再现地定位电磁辐射的装置。

具体实施方式

[0013] 不受理论的束缚,令人惊讶地发现,如果存在于如本文所公开的半固体多相口腔组合物中,漂白剂在极低浓度下是有效的。本发明的半固体多相口腔组合物包含约0.01%至约40%的亲水性漂白剂颗粒,以及疏水相;其中亲水性漂白剂颗粒可溶于水中,并且/或者在与水接触时溶胀。

[0014] 半固体多相组合物可以是亲水性漂白剂颗粒在液体或半固体疏水相中的半固体分散体。不受理论的束缚,据信当半固体分散体接触牙齿的表面时,稳定在分散体内的亲水性颗粒可将漂白剂递送到牙齿表面上的亲水性生物膜。这可导致美白功效增加,同时漂白剂的总含量较低。

[0015] 如本文所用,所谓“口腔护理组合物”是指在普通使用过程中不是被故意吞咽以用于特定治疗剂的系统给药的目的,而是在口腔中保留足够长的时间以接触牙齿表面或口腔组织的产品。口腔护理组合物的示例包括洁牙剂、牙胶、龈下凝胶、漱口水、摩丝、泡沫、口喷剂、锭剂、咀嚼片、口香糖、牙齿美白条带、牙线和牙线涂层、口气清新可溶性条带、义齿护理产品或义齿粘合剂产品。口腔护理组合物还可掺入条或膜上以用于直接施用或附接到口腔表面。

[0016] 除非另外指明,否则如本文所用,术语“洁牙剂”包括牙齿或龈下糊剂、凝胶、或液体制剂。洁牙剂组合物可以是单相组合物,或可以是两种或更多种单独洁牙剂组合物的组合。洁牙剂组合物可呈任何期望的形式,如深条纹的、浅条纹的、多层的、糊剂周围有凝胶的、或它们的任意组合。在包括两种或更多种单独洁牙剂组合物的洁牙剂中,每种洁牙剂组合物均可被包含于物理上独立的分配器隔室中,并且并排分配。

[0017] 如本文所用,术语“不混溶的”或“不溶的”是指少于1重量份的物质溶于100重量份的第二物质中。

[0018] 如本文所用,术语“溶解度”是可溶于100重量份的第二物质中的物质的最大重量

份数量。

[0019] 如本文所用,术语“相”是指一个或多个物理上不同的区域,其可以是连续或不连续的,具有不同于另一个相的一种或多种特性。相之间的可能不同的特性的非限制性示例包括组成、粘度、溶解度、疏水性、亲水性和可混溶性。相的示例包括固体、液体和气体。

[0020] 如本文所用,术语半固体“多相口腔组合物”包含彼此不混溶的两个或更多个相的混合物,例如亲水性漂白剂颗粒在疏水相中的分散体。相可以是连续的、不连续的或它们的组合。半固体多相口腔组合物的示例包括分散体,诸如悬浮液和溶胶。半固体多相口腔组合物或半固体多相口腔组合物的相可为固体、液体、半固体或它们的组合。具体地,如本文所公开的半固体多相口腔组合物为半固体。半固体多相口腔组合物的示例还包括其中所述相是多个连续的组合物,其包括双连续、分层、条纹状、大理石纹状、丝带状、涡旋状以及它们的组合。

[0021] 如本文所用,术语“分散体”是半固体多相口腔组合物的示例,其中:1)所述相中的至少一个相是不连续的,并且2)所述相中的至少一个相是连续的。分散体的示例包括分散在疏水相中的亲水性漂白剂颗粒。在该实施方案中,亲水性漂白剂颗粒和疏水相将彼此不混溶,亲水性漂白剂颗粒将为不连续相,并且疏水相将为连续相。

[0022] 如本文所用,术语“异质混合物”是两种或更多种物质的异质组合。异质混合物的示例包括分散在疏水相中的亲水性漂白剂颗粒。异质混合物不包括均质混合物(诸如其中溶质均匀地溶于溶剂中的溶液)。

[0023] 如本文所用,术语“异质分散体”是两种或更多种物质的异质组合。异质分散体的示例包括分散在疏水相中的亲水性漂白剂颗粒。异质分散体不包括均质分散体(诸如其中溶质均匀地溶于溶剂中的溶液)。

[0024] 如本文所用,术语“颗粒”为离散、固体或半固体材料。固体颗粒具有大于单个原子或分子的尺寸,并且其最大尺寸通常为亚微米至约一毫米。此外,颗粒可附聚成离散颗粒的附聚物。优选的颗粒可具有约50nm至约1mm的尺寸或数均当量直径或体积平均当量直径。

[0025] 如本文所用,术语“固体”是在室温下具有以下特性的材料:1)具有限定的尺寸,即使当其不被约束在容器中时也是如此;或2)当其从表面上被拾取并随后被放回到该表面上时保持其初始形状。固体的示例包括过氧化脲,以及过氧化氢与聚乙烯吡咯烷酮聚合物的复合物。

[0026] 如本文所用,术语“预成形片材”是指已形成为适于贴合口腔的片材的组合物。预成形片材一旦形成就为固体。

[0027] 如本文所用,术语“棒状产品”是指保持在分配容器内的明显坚固的固体材料条的组合物,当施用于待处理的表面时,所述固体材料条保持其结构完整性和形状。当将棒状物的一部分跨表面拖曳时,棒状物组合物的膜被转移到表面。示例包括唇香膏和唇膏。

[0028] 如本文所用,术语“液体”是在室温处具有以下特性的材料:1)在重力下流动,或2)呈现其所放置的容器的形状。液体的示例包括矿物油、水和硅油。

[0029] 如本文所用,术语“半固体”是在室温处具有以下特性的材料:1)具有一些固体状特性和一些液体状特性,或者2)其满足固体或液体的上述定义的能力可取决于被评估材料的量,例如,放置在大容器中的少量凡士林在重力作用下可能不流动,并且它可能不呈现容器的形状(因此不满足液体的定义);但是放置在大容器中的大量凡士林可在重力作用下流

动,或者它可呈现容器的形状(因此满足液体的定义)。半固体的示例包括凡士林、牙膏、有机硅凝胶、蛋黄酱、洗剂和黄油。本文所用的半固体的示例包括具有根据ASTM 937测量的约10至约500、优选地约25至约300、更优选地约50至约250、或更优选地约100至约200的锥体针入度稠度值的材料。半固体的示例还可包括根据ASTM方法D127测量的熔点或滴熔点或根据ASTM方法D938测量的凝固点为约40℃至约120℃、约50℃至约100℃、约50℃至约90℃、或约60℃至约80℃的材料。具体地,半固体不包括保持在分配容器内的棒状产品或明显坚固的固体材料条,当施用于待处理的表面上时,所述棒状产品或固体材料条保持其结构完整性和形状。

[0030] 如本文所用,术语“颗粒半固体分散体”是其中颗粒分散在半固体相中的分散体的示例。颗粒半固体分散体的示例包括分散在凡士林中的亲水性漂白剂颗粒。

[0031] 如本文所用,术语“亲水性漂白剂颗粒”是具有以下特性的漂白剂颗粒:a)包含漂白剂,并且b)可溶于水中,与水接触时溶胀(体积和/或重量增加)并且/或者与水接触时释放漂白剂。如果释放漂白剂,则漂白剂可为气体、液体或溶于液体中的固体。此外,亲水性漂白剂颗粒不溶于疏水相中。亲水性漂白剂颗粒或半固体多相口腔组合物还可包含水溶性、水混溶性或它们的组合的成分,诸如:水、水溶性溶剂、醇、丙烯酸聚合物、聚亚烷基二醇、湿润剂、甘油、山梨糖醇、木糖醇、丁二醇、聚乙二醇和丙二醇,以及它们的混合物。亲水性漂白剂颗粒还可包含水合水或结晶溶剂。如果这些成分被添加到或存在于亲水性漂白剂颗粒中,则通过排除这些成分来计算组合物中亲水性漂白剂颗粒的百分比。如果将水不溶性或与水不混溶的填料添加到亲水性漂白剂颗粒或半固体多相口腔组合物中,则通过排除这些填料来计算组合物中亲水性漂白剂颗粒的百分比。

[0032] 如本文所用,术语“漂白剂”是漂白剂颗粒中漂白的组分。例如,如果使用过氧化脲(也称为尿素过氧化氢加合物)作为漂白剂颗粒,则过氧化脲颗粒的过氧化氢组分为漂白剂。类似地,如果使用过氧化氢与聚乙烯吡咯烷酮(PVP)聚合物的复合物作为漂白剂颗粒,则过氧化氢与聚乙烯吡咯烷酮(PVP)聚合物的复合物的过氧化氢组分为漂白剂。

[0033] 如本文所用,术语“疏水相”是指与水不混溶的组合物的所有组分。此外,疏水相可以不溶于水。此外,疏水相还可包含在疏水相中的可溶性、可混溶的或它们的组合的成分,诸如溶于疏水相中的烃溶剂、溶于疏水相中的聚乙烯、溶于疏水相中的微晶蜡、或它们的混合物。具体地,疏水相为半固体。如果将水不溶性或与水不混溶的填料添加到亲水性漂白剂颗粒或半固体多相口腔组合物中,则通过包含这些填料作为疏水相的一部分来计算组合物中疏水相的百分比。

[0034] 如本文所用,术语“凡士林”是指烃的半固体混合物。凡士林可具有约10至约500、优选地约25至约300、更优选地约50至约250、或更优选地约100至约200的根据ASTM方法D937测量的锥体针入度稠度值。凡士林可具有约40℃至约120℃、优选地约50℃至约100℃、更优选地约50℃至约90℃、或更优选地约60℃至约80℃的根据ASTM方法D127测量的熔点或滴熔点或根据ASTM方法D938测量的凝固点。

[0035] 如本文所用,术语“锥体针入度稠度值”是指在固定的质量、时间和温度条件下标准锥体将穿透样品的深度,以十分之一毫米计。锥体针入度稠度值根据ASTM方法D937-07测量。

[0036] 如本文所用,术语“递送载体”包括用于紧贴牙齿表面保持半固体多相口腔组合物

的材料或器具。递送载体的示例包括条或牙托。

[0037] 如本文所用,术语“条带”包括材料1)其最长尺寸长度一般大于其宽度,并且2)其宽度一般大于其厚度。条带可为矩形的、拱形的、弯曲的、半圆形的、具有圆角、具有切入其中的狭缝、具有切入其中的凹口、弯曲成三维形状、或它们的组合。条带可以是实心的、半实心的、带纹理的、可塑的、柔性的、可变形的、可永久变形的、或它们的组合。条带可由塑料片制成,包括聚乙烯或蜡片。条带的示例包括约66mm长、15mm宽和0.0178mm厚的聚乙烯片材。可永久变形的条带的示例包括约66mm长、15mm宽和0.4mm厚的一片浇注蜡片材。

[0038] 本文的半固体多相口腔组合物可以为颗粒半固体分散体,可用于局部施用,具体地用于嘴部中的局部施用。例如,所述组合物可以是一种口腔护理组合物。

[0039] 如本文所用,词语“或”当用作两个或更多个元素的连词时,是指包括单独的所述元素或所述元素的组合;例如X或Y,是指X或Y或两者。

[0040] 如本文所用,冠词“一个”和“一种”被理解为受权利要求书保护的或描述的一种或多种材料,例如,“口腔护理组合物”或“漂白剂”。

[0041] 如本文所用,所谓“安全有效量”是指在合理的医学/牙科学判断范围内,组分的量足够高以显著(明确地)改变欲处理的病症或影响达到期望的增白功效,但又足够低以避免严重副作用(以合理的效/险比)。组分的安全有效量取决于待处理的具体病症、待处理患者的年龄和生理状态、病症的严重程度、处理周期、协同处理的性质、使用的具体形式和应用组分的具体载体。

[0042] 如本文所用,所谓“足以实现美白的一段时间”是指由参与者使用或佩戴所述组合物,或者指示参与者使用或佩戴所述组合物大于约10秒;或大于约1分钟,诸如约2.5分钟至约12小时(例如过夜处理),或约3分钟至约180分钟;或大于约5分钟,诸如约5分钟至约60分钟;或大于约10分钟,诸如约10分钟至约60分钟;或每次施用为约1分钟、5分钟、10分钟15分钟至约20分钟、30分钟、60分钟、120分钟;或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。此外,所述处理可一天施用约1次、2次或3次至一天施用约4次、5次、6次或7次。所述处理可施用约1天、2天、3天、4天、5天、6天或约7天至约8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、21天或28天,或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。此外,实现期望的有益效果(例如牙齿美白)的处理长度可持续指定时间段,如果需要,可重复所述时间段,例如约一天至约6个月,具体地讲约一天至约28天,或约7至约28天。施用的最佳持续时间和频率取决于所期望的效果、所有待处理病症的严重程度、使用者的健康状况和年龄及类似因素。

[0043] 如本文所用,术语“分配器”是指适于分配口腔组合物的任何泵、管或容器。

[0044] 本文所用的单位“μm”或“微米”是指微米。

[0045] 如本文所用,术语颗粒的“当量直径”是指具有与颗粒相同的体积的球形的直径。

[0046] 除非另外指明,下文所用的所有百分比和比率均按总组合物的重量计(重量%)。除非另外指明,否则本文提及的所有成分的百分比、比率和水平均基于该成分的实际量,并且不包括在可商购获得的产品中可与这些成分一起使用的溶剂、填料或其他物质。

[0047] 除非另外指明,否则本文提及的所有测量均在约23℃(即室温)下进行。

[0048] 可用于本文中的活性成分和其它成分可根据其美容和/或治疗有益效果或其假定

的作用或运行模式来在本文中分类或描述。然而应当理解,在某些情况下,可用于本发明的活性物质和其它成分可提供多于一种的美容和/或治疗有益效果,或通过多于一种的作用模式起作用或运行。因此,本文的分类只是为了方便起见,而并不旨在将成分限制在所列的具体指定的功能或活性。

[0049] 如本文所用,术语“牙齿”是指自然牙齿以及人造牙齿或假牙,并且被解释为包括一颗牙齿或多颗牙齿。如本文所用,术语“牙齿表面”是指天然牙齿表面以及相应的人造牙齿表面或假牙表面。

[0050] 术语“口部可接受的载体”包括一种或多种适于用于口腔中的相容的固体或液体赋形剂或稀释剂。如本文所用,所谓“相容的”是指组合物的组分能够混合但不相互作用,所述相互作用会显著降低组合物的稳定性和/或功效。

[0051] 术语“约”是指±10%。

[0052] 半固体多相口腔组合物

[0053] 如本文所公开的半固体多相口腔组合物包含分散在疏水相中的亲水性颗粒。如本文所公开的半固体多相口腔组合物可以是包含分散在疏水相中的亲水性漂白剂颗粒的半固体分散体。

[0054] 对于包含亲水性漂白剂颗粒的分散体,亲水性漂白剂颗粒的颗粒尺寸可以是降低口腔/局部刺激、降低牙齿敏感性或增加漂白功效的因素。不受理论的束缚,如果亲水性漂白剂颗粒的尺寸过大,则可导致暴露于高浓度漂白剂的口腔/局部/牙齿表面上的大斑点,这继而可导致口腔/局部刺激和/或牙齿敏感性。例如,亲水性漂白剂颗粒的数均当量直径、表面积平均当量直径或体积平均当量直径可不超过约0.001微米、0.01微米、0.1微米、1微米、5微米、10微米、50微米、100微米、500微米或1000微米,或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。具体地,亲水性漂白剂颗粒的数均当量直径、表面积平均当量直径或体积平均当量直径可为约0.001微米至约1000微米、优选地约0.01微米至约1000微米、更优选地约0.1微米至约100微米、并且最优选地约1微米至约100微米,或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。

[0055] 具有高密度的大亲水性漂白剂颗粒的组合物可导致口腔/局部刺激和/或牙齿敏感性。例如,横截面积大于约1000平方微米、3000平方微米、10000平方微米、20000平方微米或50000平方微米的亲水性漂白剂颗粒的二维密度可为每平方厘米二维平面不超过约100、50、25、20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1或0.5,或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。具体地,横截面积大于约10000平方微米的亲水性漂白剂颗粒的二维密度可为每平方厘米二维平面不超过约25、优选地不超过10、更优选地不超过5、并且最优选地不超过1,或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。

[0056] 亲水性漂白剂颗粒和疏水相的组分和特性被选择为允许漂白剂容易地从组合物中释放。

[0057] 不受理论的束缚,据信当使本发明诸如亲水性颗粒半固体分散体与牙齿表面接触时,亲水性漂白剂颗粒可将漂白剂递送到牙齿表面上的亲水性生物膜。可能的净效果是牙齿美白效果仅在与待处理的牙齿表面接触之后开始。这意指,漂白剂可免受环境影响,从而

通过半固体多相口腔组合物的疏水相稳定直至使用并且潜在地通过使用期间呈膜或层形式的疏水相稳定。因此,可将活性效应施用于牙齿表面和活性剂,例如可在使用期间使漂白剂潜在地屏蔽口腔环境。从而可增强和/或加速美白半固体多相口腔组合物的功效。

[0058] 不受理论的束缚,本发明可改善美白剂到牙齿表面的递送,因此由于组合物的部分疏水性质和部分亲水性质而实现美白性能。在半固体多相组合物与牙齿表面之间接触时,半固体多相组合物内的亲水性漂白剂颗粒可被推向牙齿表面。因此,美白速度和漂白剂功效可在令人惊讶的低浓度漂白剂下被提高。因此,在给定的总漂白剂浓度下(诸如小于0.1重量%、0.1重量%、1重量%或5重量%或更低的漂白剂),本发明可实现令人惊讶的高水平美白功效,可能需要施用更少的次数即可得到相同的美白程度,或者可能需要更低的凝胶加载量(每单位面积凝胶毫克数)以得到相同的美白程度。

[0059] 不受理论的束缚,据信由本发明的半固体多相口腔组合物实现高功效的部分原因可能是因为它们对牙齿是自粘合性的或自亲和性的,并且能够抵抗在唾液或其他液体中被洗掉。这可保持活性剂或漂白剂与口腔表面(诸如牙齿表面)或在口腔中长时间接触,从而实现高功效。值得注意的是,一般来讲,对口腔具有粘合性或亲和性的物质是亲水性的,因为口腔中的表面是润湿的。还值得注意的是,一些产品形式、尤其是棒状产品可能需要添加的亲和性试剂,以将组合物粘附到口腔中的表面。然而,已令人惊讶地发现,本发明的半固体多相口腔组合物和/或本发明的疏水相对口腔中的表面诸如牙齿表面是自粘合性的或自亲和性的,即使没有添加的粘合剂(例如,当被水分活化时变得发粘的亲水性颗粒,或亲水性液体)或添加的亲和性试剂也是如此。在不使用添加的亲水性粘合剂或亲水性亲和性试剂的情况下实现粘合性或亲和性是特别有用的,因为其可有助于使半固体多相口腔组合物能够抵抗在唾液或其他液体中被洗掉,从而导致更高的功效。这是因为在不使用添加的亲水性粘合剂或添加的亲水性亲和性试剂的情况下实现粘合性或亲和性可允许我们增加疏水性组分(能够抵抗被洗掉)的含量并且/或者降低亲水性组分(易于被洗掉)的含量。反直觉地,这可有助于增加半固体多相口腔组合物的亲和性,导致高浓度的活性剂或漂白剂与口腔表面(诸如牙齿表面)或在口腔中长时间接触,这继而导致高功效。此外,不受理论的束缚,据信亲水性液体也可从半固体多相口腔组合物中浸出,并且导致一种或多种组分在半固体多相口腔组合物可在被消费者使用之前的制造、填充、运输或储存期间(例如1天、2天、1周、2周、1个月、2个月、3个月、6个月、12个月、18个月或24个月)所暴露于的温度(例如-7℃、4℃、23℃、25℃、30℃、40℃、50℃或60℃)和条件下宏观分离。这是因为亲水性液体可被疏水相排斥并且被排出半固体多相口腔组合物。因此,在优选的实施方案中,本发明的半固体多相口腔组合物和/或本发明的疏水相基本上不含添加的粘合剂,优选地基本上不含添加的亲水性粘合剂(例如,当被水分活化时变得发粘的亲水性颗粒)或添加的亲水性亲和性试剂,并且更优选地基本上不含添加的亲水性液体粘合剂(例如,甘油)。具体地,本发明的半固体多相口腔组合物和/或本发明的疏水相对口腔诸如牙齿表面是自粘合性的和/或自亲和性的。

[0060] 还值得注意的是,一些产品形式、尤其是棒状产品可能需要添加的活性物质释放剂或添加的过氧化物释放剂,以改善捕集在棒状产品中的活性物质或过氧化物的释放。一般来讲,活性物质释放剂或过氧化物释放剂为亲水性水溶性或水溶胀性聚合物或亲水性液体,其可在组合物中提供水合通道,从而允许水渗透组合物并允许活性物质或过氧化物浸

出。在某些实施方案中,添加的过氧化物释放剂(诸如过碳酸钠)可由于可在其与水接触时产生的微泡而有助于破坏疏水性基质;并且这种破坏可增强美白剂诸如过氧化氢的释放。然而,已令人惊讶地发现,一般来讲,本发明的半固体多相口腔组合物是自释放的(例如,即使没有添加的活性物质释放剂或添加的过氧化物释放剂,它们也释放活性物质或过氧化物)。在不使用添加的亲水性活性物质释放剂或添加的亲水性过氧化物释放剂的情况下实现活性物质或过氧化物释放是特别有用的,因为其可有助于使半固体多相口腔组合物能够抵抗在唾液或其他液体中被洗掉,从而导致高功效。这是因为在不使用添加的亲水性活性物质释放剂或添加的亲水性过氧化物释放剂的情况下实现活性物质或过氧化物释放允许我们增加疏水性组分(能够抵抗被洗掉)的含量并且/或者降低亲水性组分(易于被洗掉)的含量。因此,在优选的实施方案中,本发明的半固体多相口腔组合物基本上不含添加的活性物质释放剂或添加的过氧化物释放剂,优选地基本上不含添加的亲水性活性物质释放剂或添加的亲水性过氧化物释放剂(例如水溶性或水溶胀性聚合物、亲水性液体或过碳酸钠)。一般来讲,本发明的半固体多相口腔组合物和/或本发明的疏水相是自释放的(即,即使没有添加的活性物质释放剂或添加的过氧化物释放剂,它们也释放活性物质或过氧化物)。

[0061] 然而,在某些实施方案中,如果本发明的半固体多相口腔组合物包含添加的粘合剂、添加的亲水性粘合剂、添加的亲水性液体粘合剂、添加的亲水性亲和性试剂、添加的亲水性活性物质释放剂或添加的亲水性过氧化物释放剂,其可以按组合物的重量计约0%、0.1%、0.2%、0.4%、1%、2%、3%、4%、5%至约0%、0.1%、0.2%、0.4%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%的范围,或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围存在,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出;按半固体多相口腔组合物的重量计,优选地少于约20%,更优选地少于约10%,甚至更优选地少于约5%,或最优选地少于约0.5%。

[0062] 此外,当疏水相抵抗唾液稀释和可分解过氧化物的唾液酶时,可改善牙齿表面上半固体多相口腔组合物的保留。此外,疏水相可能不会使牙齿脱水,从而产生由许多包含亲水性粘合剂诸如聚羧酸的亲水性组合物形成的水的向外通量。由于疏水相可能不会使牙齿脱水,因此即使实现令人惊讶的高水平美白功效,也可导致令人惊讶的低水平的牙齿敏感性。

[0063] 此外,疏水相还可提供其他优点。例如,疏水相代表可溶于疏水性相中的成分的稳定基质。例如,通常用于口腔组合物中的许多调味剂成分可溶于疏水相中。这意指可避免调味剂成分受口腔组合物中的活性剂(例如漂白剂)的任何影响。此外,在牙齿表面处使用口腔组合物期间,不受理论的束缚,疏水相的至少一部分可朝向软口腔组织诸如粘膜定位,从而对口腔呈现存在于疏水相中的成分,诸如调味剂化合物。此外,疏水相可屏蔽活性剂,诸如漂白剂免受口腔的任何影响,如被唾液稀释。屏蔽效果也可应用于牙齿表面自身,其中疏水相可提供牙齿表面的更大水合。

[0064] 值得注意的是,由于潜在的污染或生物膜积聚,棒状产品对于在口腔内重复使用可能是不卫生的。唾液或水分可在棒状组合物用于口腔内时渗透到棒状组合物中,并且这可在两次使用之间的储存期间降解活性剂,尤其是漂白剂,诸如过氧化物;并且这种降解可被唾液中存在的酶进一步加速。此外,这种降解可能在与口腔内的唾液或水分直接接触的棒状产品的末端处最为明显,从而导致下次使用棒状产品时功效降低。每当使用棒状产品

时,可重复该“接触-降解-接触”循环,从而导致在第一次施用后的大多数(如果不是所有的话)施用的效果较差。还值得注意的是,棒状产品可能需要添加的活性物质释放剂或添加的过氧化物释放剂,以改善捕集在棒状产品中的活性物质或过氧化物的释放。一般来讲,活性物质释放剂或过氧化物释放剂为亲水性水溶性或水溶胀性聚合物或亲水性液体,其可在组合物中提供水合通道,从而允许水渗透组合物并允许活性物质或过氧化物组分浸出。然而,这些通道还可允许更多唾液渗透到组合物中,这可加速活性物质或过氧化物的降解。因此,棒状产品形式对于本发明的多相口腔组合物是次优选的或不优选的;因此,本发明的多相口腔组合物基本上不含可促进棒状产品形成的任何化合物和成分,诸如添加的蜡。

[0065] 值得注意的是,由于相的密度差异,液体形式的多相口腔组合物可表现出一种或多种组分的宏观分离。具体地,作为分散于一种或多种液体中的颗粒的组合物可由于颗粒与液体相比的密度差异而表现出一种或多种组分的宏观分离。此外,液体形式的多相口腔组合物可能不是亲和性的,并且在施用期间或在使用期间流下牙齿或流出递送载体。因此,液体形式对于本发明的多相口腔组合物是次优选的或不优选的。

[0066] 本发明的多相口腔组合物可为糊剂、霜膏、凝胶、半固体或它们的任何组合,优选地半固体;其中异质半固体混合物和/或异质半固体分散体是优选的。

[0067] 亲水性漂白剂颗粒

[0068] 本发明的半固体多相口腔组合物包含安全有效量的亲水性漂白剂颗粒,其中亲水性漂白剂颗粒的含量分别基于分子提供以漂白污渍的可用氧或氯。例如,亲水性漂白剂颗粒的最大量可为按半固体多相口腔组合物的重量计约0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、0.095%、0.099995%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、47.5%、50%、60%、70%或80%,或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。

[0069] 已令人惊讶地发现,亲水性漂白剂颗粒在水中的溶解度、与水接触时溶胀的能力或者与水接触时释放漂白剂的能力影响组合物的漂白功效。具体地,至少约20重量份、25重量份、30重量份、40重量份、50重量份、60重量份、70重量份或80重量份的亲水性漂白剂颗粒溶于约100重量份的水中,或者亲水性漂白剂颗粒在与水接触时溶胀至少约20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%或80%。不受理论的束缚,令人惊讶的是,与口腔的其余部分相比,可在上颌前牙的颊面上水合亲水性漂白剂颗粒并且释放漂白成分的水量低。这是特别重要的,因为上颌前牙的颊面是微笑时最可见的那些。因此,亲水性漂白剂颗粒在水中的溶解度、其在与水接触时溶胀的能力或者其在与水接触时释放漂白剂的能力可以不成比例地影响组合物对“微笑牙齿”(上颌前牙的颊面)的漂白功效。

[0070] 亲水性漂白剂颗粒的优选示例包括过氧化脲(也称为过氧化氢脲,或尿素过氧化氢加合物)、和过氧化氢与聚乙烯吡咯烷酮(PVP)聚合物的复合物(也称为Peroxydone)、以及它们的混合物。

[0071] 亲水性漂白剂颗粒的其他示例包括提供漂白效果、污渍漂白效果、去污效果、染色改变效果或任何改变或美白牙齿颜色的其他效果。例如,亲水性漂白剂颗粒包含过氧化物自由基源。除此之外或另选地,亲水性漂白剂颗粒可包括过氧化物、金属亚氯酸盐、过硼酸

盐、过碳酸盐、过氧酸、过硫酸盐、原位形成前述化合物的化合物、以及它们的组合。过氧化物化合物的示例可包括过氧化脲、过氧化钙、过氧化氢脲、以及它们的混合物。金属亚氯酸盐的示例可包括亚氯酸钙、亚氯酸钡、亚氯酸镁、亚氯酸锂、亚氯酸钠、亚氯酸钾、以及它们的混合物。亲水性漂白剂颗粒的示例可包括次氯酸盐(诸如金属次氯酸盐)。过硫酸盐的示例可包括过氧单硫酸盐、过氧二硫酸盐、以及它们的混合物的盐。过硫酸盐、过硼酸盐、过碳酸盐和次氯酸盐的示例包括对应的钠、钙、钾和其他金属的盐。

[0072] 除此之外或另选地,亲水性漂白剂颗粒可为按半固体多相口腔组合物的重量计约0.001%、0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、0.095%、0.099995%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、47.5%、50%、60%、70%或80%至约0.001%、0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、0.095%、0.099995%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、47.5%、50%、60%、70%或80%,或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。

[0073] 具体地,亲水性漂白剂颗粒含量可为按半固体多相口腔组合物的重量计小于10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.099995%、0.095%或0.09%,更具体地按半固体多相口腔组合物的重量计小于0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1%,或者按半固体多相口腔组合物的重量计约0.1%至约0.9%、或约0.2%至约0.8%、或约0.3%至约0.7%,或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。另选地,亲水性漂白剂颗粒可为按半固体多相口腔组合物的重量计约0.6%至约10%、或约0.6%至约6%、或约1%至约5%、或约1%至约3%,或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。

[0074] 亲水性漂白剂颗粒的含量可分别基于分子提供以漂白污渍的可用氧或氯。在优选的实施方案中,亲水性漂白剂颗粒含量按半固体多相口腔组合物的重量计小于或至多约0.1%,在更优选的实施方案中按半固体多相口腔组合物的重量计小于约0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%或0.001%,或者按半固体多相口腔组合物的重量计约0.01%至约0.099995%、约0.01%至约0.095%、或约0.05%至约0.09%,或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。令人惊讶的是,即使以如本文所公开的半固体多相口腔组合物中的低含量使用,亲水性漂白剂颗粒也是显著有效的,所述半固体多相口腔组合物可以是颗粒半固体分散体的形式。

[0075] 例如,漂白剂的最大量可为按半固体多相口腔组合物的重量计约0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、0.095%、0.099995%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、47.5%、50%、60%、70%或80%,或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围,如同此类更窄的数值范围全

部在本文中明确地写出。

[0076] 除此之外或另选地,漂白剂可为按半固体多相口腔组合物的重量计约0.001%、0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、0.095%、0.099995%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、47.5%、50%、60%、70%或80%至约0.001%、0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、0.095%、0.099995%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、47.5%、50%、60%、70%或80%,或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。

[0077] 具体地,漂白剂含量可为按半固体多相口腔组合物的重量计小于10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.099995%、0.095%或0.09%,更具体地按半固体多相口腔组合物的重量计小于0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1%,或者按半固体多相口腔组合物的重量计优选地约0.1%至约0.9%、更优选地约0.2%至约0.8%、更优选地约0.3%至约0.7%,或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。

[0078] 过氧化氢的浓度比率

[0079] 在优选的实施方案中,亲水性漂白剂颗粒通过作为过氧化氢的加合物或复合物或者过氧化氢的前体来递送过氧化氢。因此,它们实现存在于亲水性漂白剂颗粒中的过氧化氢的重量百分比浓度与存在于总体半固体多相口腔组合物中的过氧化氢的重量百分比浓度的高比率。这是由存在于亲水性漂白剂颗粒中的过氧化氢的高重量百分比浓度与存在于总体半固体多相口腔组合物中的过氧化氢的相对低重量百分比浓度的组合引起的。

[0080] 不受理论的束缚,在包含过氧化氢的本发明的实施方案中,看似矛盾的参数的这种令人惊讶的组合利用高驱动力将过氧化氢递送到牙齿表面,即使当递送到牙齿表面的过氧化氢的总体浓度或量低时也是如此。因此,高驱动力实现令人惊讶的高水平漂白功效和/或漂白速度;同时递送到牙齿表面的漂白剂的低总体浓度或低含量可有助于降低牙齿敏感性。

[0081] 除此之外或另选地,存在于亲水性漂白剂颗粒中的过氧化氢的重量百分比浓度与存在于总体半固体多相口腔组合物中的过氧化氢的重量百分比浓度的比率可为约50000、35000、20000、17500、10000、5000、3500、2000、1750、1160、1000、875、700、580、500、430、400、380、350、200、175、111、110、105、100、90、80、70、60、50、40、30、20、15、10或5至约50000、35000、20000、17500、10000、5000、3500、2000、1750、1160、1000、875、700、580、500、430、400、380、350、200、175、111、110、105、100、90、80、70、60、50、40、30、20、15、10或5,或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。

[0082] 除此之外或另选地,存在于亲水性漂白剂颗粒中的过氧化氢的重量百分比浓度与存在于总体半固体多相口腔组合物中的过氧化氢的重量百分比浓度的比率可为至少或多于约50000、35000、20000、17500、10000、5000、3500、2000、1750、1160、1000、875、700、580、

500、430、400、380、350、200、175、110、105、100、90、80、70、60、50、40、30、20、15、10或5,或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。

[0083] 通过疏水相的屏蔽效应,本发明的漂白剂可针对降解稳定。

[0084] 漂白剂的任选稳定剂

[0085] 本发明的半固体多相口腔组合物可包含漂白剂的稳定剂。漂白剂可进一步针对由半固体多相口腔组合物导致的降解稳定。因此,可将稳定剂添加到本发明的组合物中。合适的稳定剂为例如正磷酸、磷酸盐诸如磷酸氢钠、焦磷酸盐、有机膦酸盐、乙二胺四乙酸、乙二胺-N,N′-二乙酸、乙二胺-N,N'-二琥珀酸、锡酸钾、锡酸钠、锡盐、锌盐、水杨酸、1-羟基亚乙基-1,1-二膦酸、以及它们的组合。具体地,可使用显示出附加口腔护理效果诸如抗牙垢效果的稳定剂,所述效果由以下物质产生:磷酸盐如焦磷酸盐、三聚磷酸盐、六偏磷酸盐、植酸、$PO_3(PO2)_nPO3$的盐(其中n=2-30)、磷酸、gantrez、锌盐(包括柠檬酸锌、乳酸锌、氯化锌、磷酸锌、氧化锌)、酶如葡聚糖酶、木聚糖酶、蛋白酶、过氧化物(包括过氧化氢、过氧化脲和过碳酸钠)、瞵酸盐如二瞵酸盐、螯合剂如EDTA、EDTA钠钙、柠檬酸盐、柠檬酸、草酸、草酸盐、聚合物(诸如美国专利申请16/216,329中公开的那些)、PVP、聚丙烯酸(丙烯酸聚合物)、聚丙烯酸酯、亚锡盐、锡盐。稳定剂可以按半固体多相口腔组合物的重量计约0.0000001%、0.000001%或0.00001%至约0.00001%、0.0001%或0.01%,或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围的量存在于本发明的半固体多相口腔组合物中,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。具体地,稳定剂可以按亲水性漂白剂颗粒的重量计约0.0001%或0.01%至约0.01%、0.1%或约1%,或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围的量存在于本发明的半固体多相口腔组合物中,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。

[0086] 稳定剂也可包括螯合剂。螯合剂可以为铜、铁和/或锰螯合剂、或它们的混合物。合适的螯合剂可选自:二亚乙基三胺五乙酸盐、二亚乙基三胺五(甲基膦酸)、乙二胺-N'N'-二琥珀酸、乙二胺四乙酸盐、乙二胺四(亚甲基膦酸)、羟乙烷二(亚甲基膦酸)、以及它们的任何组合。合适的螯合剂可选自乙二胺-N'N'-二琥珀酸(EDDS)、羟基乙烷二磷酸(HEDP)或它们的混合物。所述稳定剂可包含乙二胺-N'N'-二琥珀酸或其盐。乙二胺-N'N'-二琥珀酸可为S,S对映体形式。组合物可包含4,5-二羟基间苯二磺酸二钠盐、谷氨酸-N,N-二乙酸(GLDA)和/或其盐、2-羟基吡啶-1-氧化物、购自BASF(Ludwigshafen,Germany)的Trilon P™。合适的螯合剂也可为碳酸钙晶体生长抑制剂。合适的碳酸钙晶体生长抑制剂可选自:1-羟基乙烷二膦酸(HEDP)及其盐;N,N-二羧甲基-2-氨基戊烷-1,5-二酸及其盐;2-膦酰基丁烷-1,2,4-三羧酸及其盐;以及它们的任何组合。

[0087] 稳定剂可包含碳酸钙晶体生长抑制剂,诸如1-羟基乙烷二膦酸(HEDP);N,N-二羧甲基-2-氨基戊烷-1,5-二酸;2-膦酰基丁烷-1,2,4-三羧酸;及其盐;以及它们的任何组合。

[0088] 稳定剂可包含羟肟酸螯合剂。本文中所谓的"羟肟酸"意指异羟肟酸或相应的盐,例如可可异羟肟酸(Axis House RK 853)。

[0089] 疏水相

[0090] 本发明包含安全有效量的疏水相。例如,本发明的半固体多相口腔组合物包含疏水相,其中疏水相可为按半固体多相口腔组合物的重量计至少或多于约60%、65%、70%、

75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％、99.1％或99.5％，或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围，如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。具体地，疏水相可为按半固体多相口腔组合物的重量计至少约95％、96％、97％、98％、99％、99.1％或99.5％，或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围，如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。

[0091] 此外，疏水相可相对于存在于半固体多相口腔组合物中的亲水性漂白剂颗粒占主要比例。如本文所用，“主要比例”意指半固体多相口腔组合物的疏水相的重量百分比超过半固体多相口腔组合物的亲水性漂白剂颗粒的重量百分比。

[0092] 疏水相可为惰性的或至少部分惰性的。疏水相可与包含漂白剂的半固体多相口腔组合物中的其他成分诸如调味剂或增稠剂相互作用，但在某些实施方案中不相互作用或仅很少相互作用。

[0093] 用于如本文所公开的组合物的合适的疏水相可具有大于约2、3、4、5或大于约5.5的辛醇/水分配系数(log P_{ow})。具体地，疏水相显示出大于约6，或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围的log P_{ow}，如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。

[0094] 不受理论的束缚，疏水相的熔点、滴熔点或凝固点可为确保组合物具有以下特性的因素：1)是亲和性的，并且在施用期间或使用期间不流下牙齿或流出递送载体，2)抑制一种或多种组分在半固体多相口腔组合物可在被消费者使用之前的制造、填充、运输或储存期间(例如1天、2天、1周、2周、1个月、2个月、3个月、6个月、12个月、18个月或24个月)所暴露于的温度(例如-7℃、4℃、23℃、25℃、30℃、40℃、50℃或60℃)和条件下宏观分离，或者3)在使用期间释放有效量的漂白剂或活性剂。具体地，如果疏水相的熔点、滴熔点或凝固点过低，则半固体多相口腔组合物可能不是亲和性的并且在施用期间或使用期间流下牙齿或流出递送载体；或者半固体多相口腔组合物可表现出一种或多种组分在半固体多相口腔组合物可在被消费者使用之前的制造、填充、运输或储存期间(例如1天、2天、1周、2周、1个月、2个月、3个月、6个月、12个月、18个月或24个月)所暴露于的温度(例如-7℃、4℃、23℃、25℃、30℃、40℃、50℃或60℃)和条件下宏观分离。相比之下，如果疏水相的熔点、滴熔点或凝固点过高，则半固体多相口腔组合物在使用期间可能不释放有效量的漂白剂或活性剂。合适的疏水相的根据ASTM方法D127测量的熔点或滴熔点或者根据ASTM方法D938测量的凝固点可在约40℃至约120℃、约50℃至约100℃、约50℃至约90℃、或约60℃至约80℃的范围内，或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围，如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。除此之外或另选地，疏水相的根据ASTM方法D127测量的熔点或滴熔点或者根据ASTM方法D938测量的凝固点可为约40℃、50℃、60℃、70℃、75℃或80℃至约60℃、70℃、80℃、85℃、90℃、95℃、100℃或120℃，或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围，如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。

[0095] 不受理论的束缚，疏水相或半固体多相口腔组合物的锥体针入度稠度值可为确保半固体多相口腔组合物具有以下特性的因素：1)是亲和性的，并且在施用期间或使用期间不流下牙齿或流出递送载体，2)抑制一种或多种组分在半固体多相口腔组合物可在被消费者使用之前的制造、填充、运输或储存期间(例如1天、2天、1周、2周、1个月、2个月、3个月、6个月、12个月、18个月或24个月)所暴露于的温度(例如-7℃、4℃、23℃、25℃、30℃、40℃、50

℃或60℃)和条件下宏观分离,或者3)在使用期间释放有效量的漂白剂或活性剂。具体地,如果疏水相或半固体多相口腔组合物的锥体针入度稠度值过高,则半固体多相口腔组合物可能不是亲和性的并且在施用期间或使用期间流下牙齿或流出递送载体;或者半固体多相口腔组合物可表现出一种或多种组分在半固体多相口腔组合物可在被消费者使用之前的制造、填充、运输或储存期间(例如1天、2天、1周、2周、1个月、2个月、3个月、6个月、12个月、18个月或24个月)所暴露于的温度(例如-7℃、4℃、23℃、25℃、30℃、40℃、50℃或60℃)和条件下宏观分离。相比之下,如果疏水相或半固体多相口腔组合物的锥体针入度稠度值过低,则半固体多相口腔组合物在使用期间可能不释放有效量的漂白剂或活性剂,或者半固体多相口腔组合物可能不与牙齿良好接触。值得注意的是,一般来讲:1)具有低锥体针入度稠度值的疏水相趋于形成棒状产品,尤其是当与包含活性剂或漂白剂的粉末成分组合时,所述粉末成分被研磨或制造以例如通过微粉化最小化粒度,2)富含蜡的疏水相趋于具有低锥体针入度稠度值,3)棒状产品趋于具有低锥体针入度稠度值,4)具有低锥体针入度稠度值的疏水相(其趋于形成棒状产品)也可抑制漂白剂或活性剂的释放,并且5)棒状产品(其趋于具有低锥体针入度稠度值)也可抑制漂白剂或活性剂的释放。还值得注意的是,具有低锥体针入度稠度值的多相口腔组合物或其疏水相具有低锥体针入度稠度值的多相口腔组合物可能难以或无法从管中手动分配合适剂量的多相口腔组合物。因此,疏水相或半固体多相口腔组合物的锥体针入度稠度值可最佳地在约10至约500、约25至约300、或约50至约250的范围内,优选地在约100至约200的范围内。疏水相或半固体多相口腔组合物的锥体针入度稠度值可为约10、25、50、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190至约100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、300、400或500,或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出,并且如根据本文指定的方法测得。

[0096] 不受理论的束缚,一种或多种组分在半固体多相口腔组合物可在被消费者使用之前的制造、填充、运输或储存期间(例如1天、2天、1周、2周、1个月、2个月、3个月、6个月、12个月、18个月或24个月)所暴露于的温度(例如-7℃、4℃、23℃、25℃、30℃、40℃、50℃或60℃)和条件下的宏观分离可损害功效、安全性、舒适度、使用体验、活性物质或漂白剂随时间推移在牙齿表面处的浓度、活性或漂白功效、或者成分之间的相容性。例如,表现出亲水性漂白剂颗粒或包含漂白剂的相在半固体多相口腔组合物可在被消费者使用之前的制造、填充、运输或储存期间(例如1天、2天、1周、2周、1个月、2个月、3个月、6个月、12个月、18个月或24个月)所暴露于的温度(例如-7℃、4℃、23℃、25℃、30℃、40℃、50℃或60℃)和条件下的宏观分离的组合物可导致漂白剂的浓度从一个剂量变化至另一个剂量并且/或者随时间推移而变化。这可损害在某些剂量下的功效、舒适度或使用体验(例如,经由口腔刺激或牙齿敏感性);并且这可在剂量与剂量之间和/或随时间推移而变化。具体地,如果例如相当大部分的漂白剂颗粒已宏观分离成一个相,则当其与口腔软组织或牙齿接触时,该相中不成比例地富含的剂量可导致口腔刺激或牙齿敏感性。相比之下,如果例如相当大部分的疏水相已宏观分离成一个相,则该相中不成比例地富含的剂量可具有降低的漂白功效。这两种情况均是不期望的,因为一种情况导致较高的不适度,而另一种情况导致较低的功效。

[0097] 根据本文指定的方法测量的一种或多种组分在半固体多相口腔组合物可在被消费者使用之前的制造、填充、运输或储存期间(例如1天、2天、1周、2周、1个月、2个月、3个月、

6个月、12个月、18个月或24个月)所暴露于的温度(例如-7℃、4℃、23℃、25℃、30℃、40℃、50℃或60℃)和条件下的宏观分离可为约1％、2％、3％、4％、5％、6％、7％、8％、9％、10％、15％、20％、25％或50％至约1％、2％、3％、4％、5％、6％、7％、8％、9％、10％、15％、20％、25％或50％,或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。除此之外或另选地,根据本文指定的方法测量的一种或多种组分在23℃+/-2℃处储存1天、2天、1周、2周、1个月、2个月、3个月、6个月、12个月、18个月或24个月之后的宏观分离可为约1％、2％、3％、4％、5％、6％、7％、8％、9％、10％、15％、20％、25％或50％至约1％、2％、3％、4％、5％、6％、7％、8％、9％、10％、15％、20％、25％或50％,或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。除此之外或另选地,根据本文指定的方法测量的一种或多种组分在23℃+/-2℃处储存1天、2天、1周、2周、1个月、2个月、3个月、6个月、12个月、18个月或24个月之后的宏观分离可不大于或小于约1％、2％、3％、4％、5％、6％、7％、8％、9％、10％、15％、20％、25％或50％。

[0098] 具体地,根据本文指定的方法测量的一种或多种组分在23℃+/-2℃处储存2天之后的宏观分离可为约1％、2％、3％、4％、5％、6％、7％、8％、9％、10％、15％、20％、25％或50％至约1％、2％、3％、4％、5％、6％、7％、8％、9％、10％、15％、20％、25％或50％,或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。除此之外或另选地,根据本文指定的方法测量的一种或多种组分在23℃+/-2℃处储存2天之后的宏观分离可不大于或小于约1％、2％、3％、4％、5％、6％、7％、8％、9％、10％、15％、20％、25％或50％。

[0099] 测量半固体多相口腔组合物的一种或多种组分的宏观分离百分比的方法

[0100] 1.将50ml半固体多相口腔组合物转移到50ml聚丙烯锥形管(Falcon品牌目录号REF 352098,Corning Science,Tamaulipas,Mexico)中。如果半固体多相口腔组合物在转移到锥形管中之前表现出一种或多种组分的宏观分离,则在Speedmixer(“Max 300Long Cup Translucent”,产品编号501 218t,得自Flacktek Inc.,Landrum,SC)中混合半固体多相口腔组合物(例如以800RPM混合2分钟),并转移到锥形管中,然后其表现出一种或多种组分的宏观分离。如果半固体多相口腔组合物具有宏观气泡或空隙:1)在硬质表面上轻敲锥形管,直至其不含宏观气泡或空隙,或者2)使用不同的方法将半固体多相口腔组合物转移到锥形管中,使得其基本上不含宏观气泡或空隙。将顶盖拧到锥形管上。对总共三个锥形管进行重复。

[0101] 2.将所有三个锥形管以竖直取向定位(例如在试管架中),其中锥形端部位于底部并且顶盖位于顶部。

[0102] 3.使所有三个锥形管在房间或室中以竖直位置保持不受干扰,其中空气在所述温度(例如-7℃、4℃、23℃、25℃、30℃、40℃、50℃或60℃)处保持一定时间段,在该时间段后将测量宏观分离。

[0103] 4.在竖直位置保持其后将测量宏观分离的时间段(例如1天、2天、1周、2周、1个月、2个月、3个月、6个月、12个月、18个月或24个月)结束时,测量在锥形管的底部上宏观分离的材料的体积(借助锥形管上的刻度)。如果在锥形管的底部上宏观分离的材料的体积大于25ml,则测量在锥形管的顶部宏观分离的材料的体积。

[0104] • 计算所有三个管中宏观分离的材料的平均体积。

[0105] • 如下评估宏观分离的材料的体积在管与管之间的波动:每一个管中分离的材料的体积必须在平均值的+/-2.5ml范围内。如果在所述管中的任何一个或多个管中分离的材料的体积在平均值的+/-2.5ml范围之外:这是潜在地由于一种或多种组分在转移到锥形管中之前的宏观分离而导致的样品与样品之间的波动的指示,并且该方法需要从步骤1开始重复以最小化样品与样品之间的波动。

[0106] 5.将宏观分离百分比计算为:100×(在步骤4中测量并计算的宏观分离的材料的平均体积除以50ml)。

[0107] 为了验证上述方法,必须测量并证实下文指定的验证组合物的一种或多种组分的宏观分离百分比为6%至10%。

[0108]

用于测量宏观分离百分比的方法的验证组合物	(重量%)
35%水性溶液H_2O_2[1]	1.43
无菌过滤水[2]	4.24
Aerosol OT[3]	1.00
矿物油[4]	93.33

[0109] 1超化妆品级,得自Solvay,Houston,Texas

[0110] 2Calbiochem目录号4.86505.1000,得自EMD Millipore Corporation,Billerica,Massachusetts

[0111] 3Aerosol OT-100,得自Cytec Industries,Princeton,NJ

[0112] 4石蜡油Kaydol级,得自Sonneborn LLC,Petrolia,Pennsylvania

[0113] 制备用于测量宏观分离百分比的方法的验证组合物的程序

[0114] 通过以下程序制备175克批量的验证组合物:

[0115] a)称取1.75克Aerosol OT和163.33克矿物油,放入Speedmixer容器(“Max 300Long Cup Translucent”,产品编号501 218t,得自Flacktek Inc.,Landrum,SC)中。

[0116] b)将混合物在烘箱中加热并搅拌,以将Aerosol OT溶于矿物油中。这可通过在60℃至70℃的烘箱中加热,并且通过手动涡旋或在Speedmixer中以800RPM混合2分钟,并且重复直至Aerosol OT溶于矿物油中来完成。

[0117] c)在单独的塑料容器中,称取42.4克无菌过滤水和14.3克35%H2O2水溶液,并且涡旋在一起。称取9.92克该H2O2在水中的稀释溶液,放入Speedmixer容器中。

[0118] d)将Speedmixer容器的内容物在Speedmixer中以800RPM搅拌2分钟。然后用塑料刮刀刮下容器的壁,并将内容物再次以800RPM搅拌2分钟。然后用塑料刮刀刮下容器的壁,并将内容物第三次以800RPM搅拌2分钟。

[0119] 不受理论的束缚,对于包含过氧化物的半固体多相口腔组合物,涂抹到牙齿上的半固体多相口腔组合物的平均残余过氧化物浓度可以是确保半固体多相口腔组合物具有以下特性的因素:1)是亲和性的并且在使用期间不洗掉;以及2)在使用期间仍然释放有效量的漂白剂。具体地,如果牙齿表面上的半固体多相口腔组合物的平均残余过氧化物浓度太低,则半固体多相口腔组合物可能不是亲和性的并且在使用期间可洗掉,或者在使用期间不释放有效量的漂白剂。使用本文指定的程序测量的涂抹到牙齿上的半固体多相口腔组合物的平均残余过氧化物浓度可为约1、2、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、

75、80、85、90、95、100、125、150、175、200或225至约2、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、125、150、175、200或225，或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围，如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。具体地，使用本文指定的程序测量的涂抹到牙齿上的半固体多相口腔组合物的平均残余过氧化物浓度可为约1至约200、优选地约10至约200、更优选地约50至约200、并且最优选地约100至约200，或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围，如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。

[0120] 用于测量涂抹在牙齿上的组合物的平均残余过氧化物浓度的方法

[0121] 1.从人切牙的前表面切出圆盘(7.5mm至7.8mm直径×1.2mm至1.3mm厚度)。使前表面完整，但使用砂纸使已从牙齿切出的后表面变平。将牙盘浸泡在玻璃小瓶中满足USP规格的15ml至20ml水中并持续至少24小时。将牙盘从水中取出，并将其前表面面向上置于新鲜纸巾上。

[0122] 2.将满足USP规格的290克至310克水称重到圆柱形塑料容器中，所述容器具有82mm至107mm直径×106mm至108mm高度的螺旋盖(“Max 200Long Cup Translucent”，产品编号501 220t，得自Flacktek，Landrum，SC)。将盖子旋紧的容器中的水在对流烘箱中在33C至35C的空气温度下预热至少12小时。

[0123] 3.将0.04克至0.06克的组合物称量到一次性唇彩施涂器的尖端上(由尼龙和聚苯乙烯制成的“Flocked Doe Foot Lip GlossApplicator”，购自Qosmedix Inc.，Ronkonkoma，NY，目录号74111)。

[0124] 4.通过首先将加载有组合物的唇彩施涂器在牙盘的前表面上滚动以将组合物转移到牙盘并且然后朝向环形边缘扇形展开。

[0125] 5.用镊子拾取牙盘。确保镊子仅接触牙盘的圆形边缘，而不接触涂抹有所述组合物的牙盘表面。倾斜塑料容器，将牙盘轻轻放入容器的圆柱形壁上的水中，其中圆柱形壁和平底相接。确保牙盘的经处理表面朝上远离容器的圆柱形壁。

[0126] 6.将圆柱形容器置于辊式混合器上(型号TSRT9，由Techne购自VWR，Batavia，IL，目录号89132-186；或产品编号04750-30，得自Cole-Parmer Inc.，Vernon Hills，IL)。打开辊式搅拌器-这使容器以12至14RPM轻轻旋转。该牙盘应继续保持浸入水中，并且经处理表面应继续背离旋转的圆柱形壁。这种旋转运动使水类似于唾液和其他液体在口腔中牙齿上的温和运动在牙盘上轻轻流动。

[0127] 7.关闭辊式搅拌器58分钟至62分钟后，取新鲜的过氧化物测试条(由EMD Millipore Corporation，Billerica，MA供应，供应商编号：1.16974.0001；购自VWR，Batavia，IL，目录号EM1.16974.0001)，并且启动计时器。

[0128] 8.拍摄过氧化物测试条的数字图像。用于拍摄测试条的数字图像的设备和系统构造在本文中指定。

[0129] 9.使用镊子将牙盘从水中移除。如前所述，确保镊子仅接触牙盘的圆形边缘，而不接触涂抹有所述组合物的牙盘表面。将牙盘置于带手套的指尖。确保涂抹有组合物的牙盘表面向上远离带手套的指尖。

[0130] 10.将过氧化物测试条置于牙盘上，使得反应区中的一个接触具有残余组合物的牙盘的表面。将过氧化物测试条紧贴牙盘夹在拇指和食指之间，并且将牢固的指压施加在

拇指和食指之间并持续2至3秒。

[0131] 11.将过氧化物测试条移动到纸巾的干净区域。将滤纸(Whatman等级1优质滤纸标准级,圆形,90mm,供应商编号1001-090;得自VWR,Batavia,IL,目录号28450-081)置于测试条的顶部上。在滤纸顶部上施加手指压力。在单个形成中从滤纸下拉出过氧化物测试条(同时保持滤纸上的手指压力)使得过量的凝胶在滤纸和纸巾上擦掉。确保反应区域不从过氧化物测试条脱落。

[0132] 12.拍摄过氧化物测试条的数字图像。用于拍摄测试条的数字图像的设备和系统构造在本文中指定。

[0133] 13.步骤7至12必须在定时器上的3分钟内完成。

[0134] 14.对于最少十二个牙齿重复步骤1至13。

[0135] 15.使用Adobe Photoshop CS4与本文指定的程序来测量用作每个图像内的内置Munsell N8参照的附接到支架的Munsell N8亚光颜色片的条的RED强度的平均值和标准偏差。每个图像内的内置Munsell N8参照的平均RED强度应当为204至212,并且标准偏差应当不超过3。

[0136] 16.使用Adobe Photoshop CS4与本文指定的程序来测量在基线处(在压向牙盘之前)的所有过氧化物测试条上的反应区的RED强度的平均值。

[0137] 17.使用Adobe Photoshop CS4与本文指定的程序来测量在压向牙盘之后的所有过氧化物测试条上的反应区的RED强度的平均值。

[0138] 18.如下计算涂抹在牙齿上的组合物的平均残余过氧化物浓度:首先,计算由步骤-16的每个反应区的平均基线RED强度减去用残余组合物压在步骤-17的牙盘上之后的相同反应区的平均RED强度。对于压向牙盘的所有反应区重复该计算,并且对结果取平均值。这是涂抹在牙齿上的组合物的平均残余过氧化物浓度。

[0139] 除此之外或另选地,用于本发明的半固体多相口腔组合物中的疏水相的密度在约0.8g/cm3至约1.0g/cm3、约0.85g/cm3至约0.95g/cm3、或约0.9g/cm3的范围内,或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。

[0140] 除此之外或另选地,疏水相可以是非毒性油,诸如非毒性食用油。具体地,疏水相可包含非毒性食用油、饱和或不饱和脂肪醇、脂族烃、长链甘油三酯、脂肪酸酯、以及它们的混合物。除此之外或另选地,疏水相还可包含有机硅、聚硅氧烷、以及它们的混合物。优选地,疏水相可选自矿物油、凡士林以及它们的混合物,更优选地使用凡士林(例如白凡士林)作为本发明的组合物的疏水相。凡士林的示例包括得自Calumet Specialty Products(Indianapolis,IN)的Snow White Pet-C、得自Sonneborn(Parsippany,NJ)的G-2191、得自Sonneborn的G-2218、得自Sonneborn的G-1958、得自Sonneborn的G-2180、得自Sonneborn的Snow White V28 EP、得自Sonneborn的Snow White V30、得自Sonneborn的G-2494、以及它们的混合物。在优选的实施方案中,半固体多相口腔组合物可包含凡士林作为连续相,并且更优选的凡士林是半固体多相口腔组合物的连续相。

[0141] 脂族烃可包含约10个、12个、14个或16个至约16个、18个、20个、22个、24个、26个、28个、30个、36个、40个碳原子,诸如癸烷、2-乙基癸烷、十四烷、异十四烷、十六烷、二十烷、以及它们的混合物。长链甘油三酯可包括植物油、鱼油、动物脂肪、氢化植物油、部分氢化植

物油、半合成甘油三酯、合成甘油三酯、以及它们的混合物。也可使用这些类型的分馏、精制或纯化的油。含长链甘油三酯的油的示例包括杏仁油;巴巴苏油;琉璃苣油;黑醋栗种子油;低芥酸菜子油蓖麻油;椰子油;玉米油;棉籽油;鸸鹋油;月见草油;亚麻籽油葡萄籽油;落花生油;芥子油;橄榄油;棕榈油;棕榈仁油;花生油;油菜籽油;红花油;芝麻油鱼肝油;大豆油;向日葵油;氢化蓖麻油;氢化椰子油氢化棕榈油;氢化大豆油;氢化植物油;氢化棉籽油和氢化蓖麻油的混合物;部分氢化的大豆油;部分氢化的大豆油和部分氢化的棉籽油的混合物;三油酸甘油酯;三亚油酸甘油酯;三次亚麻油酸甘油酯;包含油的Ω3-多不饱和脂肪酸甘油三酯;以及它们的混合物。含长链甘油三酯的油可优选地选自玉米油、橄榄油、棕榈油、花生油、红花油、芝麻油、大豆油、蓖麻油、亚麻籽油、菜油、米糠油、椰子油、氢化蓖麻油;部分氢化的大豆油;三油酸甘油酯;三亚油酸甘油酯;包含油的Ω3-多不饱和脂肪酸甘油三酯;以及它们的混合物。

[0142] 饱和或不饱和脂肪醇可具有约6个至约20个碳原子、十六/十八醇、月桂醇、以及它们的混合物。例如,由Lipo Chemical供应并制造的Lipowax(十六/十八醇和鲸蜡硬脂基聚氧乙烯醚-20)。

[0143] 关于硅氧烷流体、树胶和树脂的一般信息,以及硅氧烷的制造可见于Encyclopedia of Polymer Science and Engineering,第15卷,第二版,第204-308页,John Wiley&Sons Inc.,1989年和Chemistry and Technology of Silicones,Walter Noll,Academic Press Inc(Harcourt Brue Javanovich,Publishers,New York),1968年,第282-287页和第409-426页。

[0144] 如本文所公开的半固体多相口腔组合物可包含可任选添加并且将在下文进一步详细地描述的附加成分。

[0145] 优选地,本发明的半固体多相口腔组合物可以不包含分散剂。即使当不使用分散剂时,也可形成可为颗粒半固体分散体形式的半固体多相口腔组合物。不受理论的束缚,据信低含量的亲水性漂白剂颗粒与疏水相的流变学特性、流动特性、熔点、滴熔点、凝固点和/或锥体针入度稠度值和/或组合物的制备方法相结合可有助于将亲水性漂白剂颗粒分散到疏水相中,并且即使不使用分散剂也保持其分散,尤其是在相邻碳原子之间具有双共价键或三共价键的分散剂,其在半固体多相口腔组合物可在被消费者使用之前的制造、填充、运输或储存期间(例如1天、2天、1周、2周、1个月、2个月、3个月、6个月、12个月、18个月或24个月)所暴露于的温度(例如-7℃、4℃、23℃、25℃、30℃、40℃、50℃或60℃)和条件下具有以下特性:1)可损害功效、舒适度、使用体验、活性物质或漂白剂随时间推移在牙齿表面处的浓度、活性或漂白功效、或者成分之间的相容性,或者2)可与其他成分反应,降解其他成分,导致泡沫或压力积聚,降低半固体多相口腔组合物对牙齿的亲和性,导致半固体多相口腔组合物增稠或硬化,或者使得难以或无法从管中手动分配合适剂量的半固体多相口腔组合物,或者导致半固体多相口腔组合物的一种或多种组分宏观分离。如本文所理解,“基本上不含分散剂”是指组合物包含少于0.001重量%的分散剂。更优选地,本发明的半固体美白多相口腔组合物不含分散剂,即不包含任何分散剂。

[0146] 除此之外或另选地,半固体多相口腔组合物可以基本上不含例如水、亲水性液体、甘油、当被水分活化时变得发粘的亲水性颗粒、羟基基团或它们的组合的成分,所述成分在半固体多相口腔组合物可在被消费者使用之前的制造、填充、运输或储存期间(例如1天、2

天、1周、2周、1个月、2个月、3个月、6个月、12个月、18个月或24个月)所暴露于的温度(例如-7℃、4℃、23℃、25℃、30℃、40℃、50℃或60℃)和条件下具有以下特性:1)可损害功效、舒适度、使用体验、活性物质或漂白剂随时间推移在牙齿表面处的浓度、活性或漂白功效、或者成分之间的相容性,或者2)可与其他成分反应,降解其他成分,导致泡沫或压力积聚,降低半固体多相口腔组合物对牙齿的亲和性,导致半固体多相口腔组合物增稠或硬化,或者使得难以或无法从管中手动分配合适剂量的半固体多相口腔组合物,或者导致半固体多相口腔组合物的一种或多种组分宏观分离。

[0147] 半固体多相口腔组合物可包含按半固体多相口腔组合物的重量计0%至约0.1%、约0.1%至约4%、约0.1%至约3%、或约0.5%至约1.5%的水、亲水性液体、甘油、当被水分活化时变得发粘的亲水性颗粒、或它们的组合。在优选的实施方案中,半固体多相口腔组合物可包含少于约0.001%、0.01%、0.1%、0.2%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、10%或20%的水、亲水性液体、甘油、当被水分活化时变得发粘的亲水性颗粒、或它们的组合。在更优选的实施方案中,半固体多相口腔组合物可包含0%的水,甚至更优选地半固体多相口腔组合物是非水性的、基本上不含添加的水或无水的。

[0148] 此外,半固体多相口腔组合物可以基本上不含具有强烈气味的成分,例如醇、溶剂、乙酸乙酯、庚烷或沸点低于99℃的成分。不受理论的束缚,据信由醇产生的表面张力的降低可以减少亲水性漂白剂颗粒在牙齿表面的保留时间,从而降低口腔护理活性物质的功效。酸的存在可能与活性物质相矛盾并且/或者可能在牙齿表面处产生不利的副作用,诸如过敏等。因此,本发明的半固体多相口腔组合物优选地不含酸,不含醇,或不含它们的混合物。具体地,半固体多相口腔组合物可包含按组合物的重量计少于0.001%的酸和/或醇,优选地不包含任何酸和/或醇。除此之外或另选地,半固体多相口腔组合物的疏水相可以基本上不含可与其他成分反应的成分,诸如漂白剂。

[0149] 除此之外或另选地,半固体多相口腔组合物可以基本上不含例如热解法二氧化硅、三聚磷酸钠、聚有机硅氧烷、有机硅树脂与有机硅氧烷的缩合产物、苯乙烯的聚合物、乙烯的聚合物、丙烯的聚合物、聚乙烯吡咯烷酮、甘油、氟化锡或它们的组合的成分,所述成分在半固体多相口腔组合物可在被消费者使用之前的制造、填充、运输或储存期间(例如1天、2天、1周、2周、1个月、2个月、3个月、6个月、12个月、18个月或24个月)所暴露于的温度(例如-7℃、4℃、23℃、25℃、30℃、40℃、50℃或60℃)和条件下具有以下特性:1)可损害功效、舒适度、使用体验、活性物质或漂白剂随时间推移在牙齿表面处的浓度、活性或漂白功效、或者成分之间的相容性,或者2)可与其他成分反应,降解其他成分,导致泡沫或压力积聚,降低半固体多相口腔组合物对牙齿的亲和性,导致半固体多相口腔组合物增稠或硬化,或者使得难以或无法从管中手动分配合适剂量的半固体多相口腔组合物。

[0150] 除此之外或另选地,半固体多相口腔组合物可在-7℃、4℃、23℃、25℃、30℃、40℃、50℃或60℃处保持1天、2天、1周、2周、1个月、2个月、3个月、6个月、12个月、18个月或24个月之后易于从管中手动分配。

[0151] 用于确定组合物是否易于从管中手动分配的方法测试

[0152] 1.选择具有以下尺寸的金属薄片层压管:

[0153] a.从喷嘴末端到筒体底部的总长度:约112mm

[0154] b.筒体内径:约28mm

[0155] c.喷嘴长度:约21mm

[0156] d.喷嘴内径:附接到筒体的喷嘴的长度的一半为约9.7mm,并且通向喷嘴出口的喷嘴的另一半为约4.2mm。

[0157] 2.将约35克至约40克的组合物通过筒体底部填充到步骤1的管中。使用超声密封机密封筒体的底部。

[0158] 3.使管在房间或室中保持不受干扰,其中空气在所述温度(例如-7℃、4℃、23℃、25℃、30℃、40℃、50℃或60℃)处保持一定时间段,在该时间段后将测量分配的容易度。

[0159] 4.使管在约23℃处平衡至少一天。

[0160] 5.用一只手的拇指和其余手指拿起管。在将管保持在空气中的同时,将管牢固地挤压在拇指和其余手指之间约10秒。测量从管的喷嘴分配出的组合物珠的长度。

[0161] 6.如果在步骤5中分配了至少1英寸的产品,则认为组合物在指定温度处保持指定时间段之后易于从管中手动分配。

[0162] 除此之外或另选地,半固体多相口腔组合物可以基本上不含热解法二氧化硅,因为其可降低漂白剂的稳定性。

[0163] 来自供应商(Dow Corning Corporation)的产品信息文档(表单号52-1052B-01,2016年8月9日)声称,BIO-PSA标准有机硅粘合剂使用庚烷或乙酸乙酯作为溶剂提供,这两者均具有强烈气味,使得它们不适于在口腔中使用。欧洲化学品管理局(2016年3月)声称,环状硅氧烷D4是持久性、生物累积性和毒性物质,并且环状硅氧烷D5是非常持久性、非常生物累积性物质。

[0164] 除此之外或另选地,半固体多相口腔组合物可以基本上不含例如有机硅粘合剂、环状有机硅、有机硅、有机硅流体、聚二甲基硅氧烷、石蜡油、有机硅与烃的混合物、液体有机硅与液体烃的混合物、三甲基甲硅烷氧基硅酸酯/聚二甲基硅氧烷醇交联聚合物或它们的组合的成分,所述成分在半固体多相口腔组合物可在被消费者使用之前的制造、填充、运输或储存期间(例如1天、2天、1周、2周、1个月、2个月、3个月、6个月、12个月、18个月或24个月)所暴露于的温度(例如-7℃、4℃、23℃、25℃、30℃、40℃、50℃或60℃)和条件下具有以下特性:1)可损害功效、舒适度、使用体验、活性物质或漂白剂随时间推移在牙齿表面处的浓度、活性或漂白功效、或者成分之间的相容性,或者2)可与其他成分反应,降解其他成分,导致泡沫或压力积聚,降低半固体多相口腔组合物对牙齿的亲和性,导致半固体多相口腔组合物增稠或硬化,或者使得难以或无法从管中手动分配合适剂量的半固体多相口腔组合物,或者导致半固体多相口腔组合物的一种或多种组分宏观分离。

[0165] 除此之外或另选地,半固体多相口腔组合物可以基本上不含例如在相邻碳原子之间具有双共价键或三共价键的分子的成分,所述成分在半固体多相口腔组合物可在被消费者使用之前的制造、填充、运输或储存期间(例如1天、2天、1周、2周、1个月、2个月、3个月、6个月、12个月、18个月或24个月)所暴露于的温度(例如-7℃、4℃、23℃、25℃、30℃、40℃、50℃或60℃)和条件下具有以下特性:1)可损害功效、舒适度、使用体验、活性物质或漂白剂随时间推移在牙齿表面处的浓度、活性或漂白功效、或者成分之间的相容性,或者2)可与其他成分反应,降解其他成分,导致泡沫或压力积聚,降低半固体多相口腔组合物对牙齿的亲和性,导致半固体多相口腔组合物增稠或硬化,或者使得难以或无法从管中手动分配合适剂量的半固体多相口腔组合物,或者导致多相口腔组合物的一种或多种组分宏观分离。

[0166] 增稠剂、粘度调节剂或颗粒填料

[0167] 本文的半固体多相口腔组合物可包含安全有效量的增稠剂、粘度调节剂或颗粒填料。增稠剂还可提供可接受的组合物的流变学特性。粘度调节剂还可用来抑制组分的沉淀物和分离或以有利于再分散的方式控制沉淀物,并且可控制组合物的流动性质。此外,增稠剂或粘度调节剂可通过增加施用装置表面上的保留而有利于本发明组合物与适宜的应用装置如条、膜或牙托一起使用。如本文所述,增稠剂还可用作粘合剂。

[0168] 当存在增稠剂时,粘度调节剂或颗粒填料可以按半固体多相口腔组合物的重量计约0.01%至约99%、约0.1%至约50%、约1%至约25%、或约1%至约10%的含量存在。

[0169] 可用于本文的合适的增稠剂、粘度调节剂或颗粒填料包括有机改性粘土,二氧化硅,合成聚合物诸如交联硅氧烷,纤维素衍生物(例如甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟基-丙基甲基纤维素等等)、卡波姆聚合物(例如,交联聚丙烯酸共聚物或与聚烯基聚醚交联的丙烯酸的均聚物和共聚物),天然和合成的树胶、梧桐胶、瓜尔胶、明胶、褐藻胶、海藻酸钠、西黄蓍胶、壳聚糖、聚环氧乙烷、丙烯酰胺聚合物、聚丙烯酸、聚乙烯醇、聚胺、聚季铵化合物、环氧乙烷聚合物、聚乙烯吡咯烷酮、阳离子聚丙烯酰胺聚合物、蜡(包括石蜡和微晶蜡)、聚乙烯、热解法二氧化硅、聚甲基丙烯酸酯、烯烃共聚物、氢化苯乙烯-二烯共聚物、苯乙烯聚酯、橡胶,、氯乙烯、尼龙、碳氟化合物、聚氨酯预聚物、聚乙烯、聚苯乙烯、烷基化聚苯乙烯、聚丙烯、纤维素树脂、丙烯酸树脂、弹性体、聚(正丁基乙烯基醚)、聚(苯乙烯共聚马来酸酐)、聚(富马酸烷基酯共聚乙酸乙烯酯)、聚(叔丁基苯乙烯)、以及它们的混合物。

[0170] 聚乙烯的示例包括由Honeywell Corp.(Morristown,NJ)制成的A-C 1702或A-C 6702,根据ASTM D-1321,其分别具有约98.5和约90.0的渗透值。得自Baker Hughes的聚乙烯Performalene系列;这包括得自Baker Hughes Inc.(Houston,TX)的聚乙烯Performalene 400。微晶蜡的示例包括得自Sonneborn(Parsippany,NJ)、Crompton(Witco)的Multiwax系列;这些包括Multiwax 835、Multiwax 440、Multiwax 180、以及它们的混合物。

[0171] 聚甲基丙烯酸酯的示例包括例如聚丙烯酸酯-共-甲基丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯-共-苯乙烯、或它们的组合。弹性体的示例包括,例如,氢化苯乙烯-共-丁二烯、氢化苯乙烯-共-异戊二烯、乙烯-乙烯-丙烯聚合物、乙烯-丙烯聚合物、苯乙烯-乙烯-乙烯-丙烯-苯乙烯聚合物、或它们的组合。橡胶的实例包括氢化聚异戊二烯。粘度指数改进剂的其它示例可见于“Chemistry and Technology of Lubricants”,Chapman和Hall(第2版,1997年)。

[0172] 适宜的卡波姆包括与季戊四醇烷基醚或蔗糖烷基醚交联的丙烯酸的一类均聚物。卡波姆可作为Carbopol®系列从B.F.Goodrich商购获得,诸如Carbopol 934、940、941、956、以及它们的混合物。聚丙烯酸的均聚物描述于例如美国专利2,798,053中。可用的均聚物的其他示例包括Ultrez 10、ETD 2050和974P聚合物,它们购自The B.F.Goodrich Company(Greenville,SC)。这些聚合物为不饱和、可聚合的羧基单体如丙烯酸、甲基丙烯酸、马来酸、衣康酸、马来酸酐等的均聚物。

[0173] 除此之外或另选地,本发明的半固体多相口腔组合物和/或疏水相可以基本上不含结构构建剂,例如两亲性共聚物,诸如聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯、聚乙烯吡咯烷酮-共-聚丁酸乙烯酯或聚乙烯吡咯烷酮-共-聚丙酸乙烯酯共聚物,其不仅可使口腔护理组合

物增稠,而且还可使口腔护理组合物趋于均质状态或者使口腔护理组合物保持均质状态。这是因为结构构建剂诸如两亲性共聚物1)具有至少一种亲水性单体,并且这可使得半固体多相口腔组合物更易于在唾液或其他液体中被洗掉,或者2)可使口腔护理组合物趋于均质状态,并且这可降低活性物质或漂白剂随时间推移在牙齿表面处的浓度。

[0174] 任选的附加口腔护理活性剂

[0175] 本发明的组合物可包含安全且有效量的附加口腔护理活性剂,诸如一般被认为安全用于口腔中并且提供口腔的总体外观或健康的变化的任何材料。合适的附加口腔护理活性物质包括一种或多种抗牙结石剂、氟化物离子源、抗微生物剂、补充矿质剂、牙质脱敏剂、麻醉剂、抗真菌剂、抗炎剂、选择性H-2拮抗剂、防龋剂、营养物质、赤藓糖醇、益生菌、益生元、消退素(包括二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)以及二十二碳五烯酸(DPA)、鲸油酸、Resolvin D:RvD1(7S,8R,17S-三羟基-DHA)、RvD2(7S,16R,17S-三羟基-DHA)、RvD3(4S,7R,17S-三羟基-DHA)、RvD4(4S,5,17S-三羟基-DHA)、RvD5(7S,17S-二羟基-DHA)和RvD6(4S,17S-二羟基-DHA)以及Resolvin E:RvE1(5S,12R,18R-三羟基-EPA)、18S-Rv1(5S,12R,18S-三羟基-EPA)、RvE2(5S,18R-二羟基-EPA)和RvE3(17R,18R/S-二羟基-EPA))、氨甲环酸、甘氨酸、视黄醇、氨基酸如组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸、缬氨酸、丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、谷氨酸、精氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、酪氨酸、甘氨酸、鸟氨酸、脯氨酸和丝氨酸、肽、氨基酸和肽的钙盐、烟酰胺、人类生长因子、以及它们的混合物。附加的口腔护理活性剂可以这样一种含量包含活性物质:当活性物质直接使用后,使用者所追求的有益效果得到促进、而不损害其应用的口腔表面。这些活性物质解决的口腔病症的示例包括但不限于:牙齿外观和结构的改变、色斑去除、牙斑去除、牙垢去除、龋齿预防和处理、齿龈红肿和/或出血、粘膜损伤、损害、溃疡、口疮溃疡,冻疮溃疡,牙齿脓肿,和消除由上述原因和其他原因(例如微生物繁殖)引起的口腔恶臭。可用于半固体多相口腔组合物中的附加口腔护理活性物质的含量可为按半固体多相口腔组合物的重量计约0.01%至约50%、约0.1%至约20%、约0.5%至约10%、或约1%至约7%,或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。

[0176] 例如,附加口腔护理活性剂可为促进或增强康复或再生过程的康复剂。此类康复剂可包括透明质酸或盐、葡糖胺或盐、尿囊素、姜黄素、D泛醇、烟酰胺、鞣花酸、类黄酮(包括非瑟酮、槲皮素、木犀草素、芹菜素)、维生素E、泛醌或它们的混合物。

[0177] 除此之外或另选地,附加口腔护理活性剂可为一种或多种益生菌,所述益生菌选自罗伊氏乳杆菌ATCC 55730;唾液酸乳杆菌菌株TI12711(LS1);副干酪乳杆菌ADP-1;唾液链球菌K12;双歧杆菌DN-173 010;副干酪乳杆菌菌株的滤液(pro-t-action™);口腔链球菌KJ3、大鼠链球菌JH145S、乳房链球菌KJ2;雷氏乳杆菌(lactobacillus reuteri prodentis);唾液乳杆菌LS1;副干酪乳杆菌;副干酪乳杆菌ADP1;唾液链球菌M18、K12或BLIS K12和BLIS M18;解淀粉芽孢杆菌;克劳氏芽孢杆菌;凝结芽孢杆菌;枯草芽孢杆菌;枯草芽孢杆菌:E-300;动物双岐杆菌;双歧杆菌B6;双歧双歧杆菌;短双歧杆菌(Bb-03);双歧杆菌DN-173 010;双歧杆菌GBI 30 6068;婴儿双歧杆菌;乳双歧杆菌;乳双歧杆菌Bb-12;长双歧杆菌;嗜热双歧杆菌;粪肠球菌;屎肠球菌;屎肠球菌NCIMB 10415;肠球菌LAB SF 68;罗伊氏乳杆菌ATCC 55730和ATCC PTA 5289;罗伊氏乳杆菌ATCC 55730和ATCC PTA 5289

(10:1);嗜酸乳杆菌;嗜酸乳杆菌ATCC 4356和双歧双歧杆菌ATCC 29521;嗜酸乳杆菌;长双歧杆菌;双歧双歧杆菌;乳双歧杆菌;短乳杆菌;干酪乳杆菌(亚属Casi);干酪乳酸菌代田株;融合乳杆菌;卷曲乳杆菌YIT 12319;弯曲乳杆菌;戴耳布吕克氏乳杆菌Bulgaricus PXN 39;发酵乳杆菌;发酵乳杆菌YIT 12320;加氏乳杆菌;加氏乳杆菌YIT 12321;瑞士乳杆菌;约氏乳杆菌;泡菜乳杆菌;乳酸乳杆菌LIA;副干酪乳杆菌(Lpc37);副干酪乳杆菌GMNL-33;戊糖乳杆菌;植物乳杆菌;植物乳杆菌;Protectus乳杆菌;罗伊氏乳杆菌;罗伊氏乳杆菌ATCC 55730;罗伊氏乳杆菌SD2112(ATCC55730);鼠李糖乳杆菌(GG);鼠李糖乳杆菌GG;鼠李糖乳杆菌GG;鼠李糖乳杆菌LC705;费氏丙酸杆菌;谢氏丙酸杆菌;鼠李糖乳杆菌L8020;鼠李糖乳杆菌LB21;唾液乳杆菌;唾液乳杆菌WB21;芽孢乳酸杆菌;二乙酰乳酸乳球菌;乳酸乳球菌;乳酸;乳酸片球菌;戊糖片球菌;鲍氏酵母菌;酿酒酵母;乳房链球菌KJ2sm;口腔链球菌KJ3sm;大鼠链球菌JH145;缓症链球菌YIT 12322;口腔链球菌KJ3;大鼠链球菌JH145;唾液链球菌(BLIS K12或BLIS M18);唾液链球菌K12;嗜热链球菌;乳房链球菌KJ2;嗜热栖热菌;食窦魏斯氏菌CMS2;食窦魏斯氏菌CMS3;和食窦魏斯氏菌CMU。

[0178] 益生菌可用于本发明的半固体多相口腔组合物中以促进积极的口腔健康效果,诸如减少龋齿和牙斑、促进牙龈健康、改善呼吸和促进美白。益生菌在半固体多相口腔组合物中的功效可例如通过测量下列中的一种或多种来确定:唾液变形链球菌含量的减少;龈沟液的减少;龈下菌斑中牙周致病菌(C.rectus和P.gingivitis)的减少;酵母数量的减少;口腔念珠菌的患病率下降;口腔挥发性硫化合物(VSC)含量降低;以及TNF-α和IL-8生产的减少。据信通过产生细菌毒素可以实现一种或多种上述积极的口腔健康效果,所述细菌毒素可去除或减少口腔中某些类型的细菌;此外,一种或多种上述积极的口腔健康效果还可通过细菌产生一种或多种酶来实现,所述酶抑制可导致口腔健康问题的生物膜或粘性沉积物的产生或者溶解/松弛所述生物膜或粘性沉积物。

[0179] 因为本发明的半固体多相口腔组合物涉及漂白牙齿表面并且去除或减少附着于其上的污渍,除此之外或另选地,可向如本文所公开的组合物中添加安全有效量的至少一种抗牙结石剂。所述量可为按半固体多相口腔组合物的重量计约0.01%至约40%、约0.1%至约25%、约4.5%至约20%、或约5%至约15%,或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。抗牙结石剂也可与半固体多相口腔组合物的其他组分、具体地美白剂相容。抗牙结石剂可选自聚磷酸盐及其盐;聚氨基丙烷磺酸(AMPS)及其盐;聚烯烃磺酸酯及其盐;聚乙烯基磷酸酯及其盐;聚烯烃磷酸酯及其盐;二膦酸酯及其盐;膦酰基烷烃羧酸及其盐;聚膦酸酯及其盐;聚乙烯基膦酸酯及其盐;聚烯烃膦酸酯及其盐;多肽;以及它们的混合物,其中所述盐通常为碱金属盐。具体地,用于本发明的半固体多相口腔组合物中的抗牙结石剂还显示出对漂白剂(诸如焦磷酸盐、多磷酸盐、聚膦酸盐以及它们的混合物)的稳定效果。

[0180] 例如,抗牙结石剂可以为多磷酸盐。尽管可存在一些环状多磷酸盐衍生物,但通常认为多磷酸盐包含主要以直链构型排列的两个或更多个磷酸盐分子。直链聚磷酸盐符合式$(X\ PO_3)_n$其中n为约2至约125,其中n优选大于4,并且X为例如钠、钾等。对于$(X\ PO_3)_n$,当n至少为3时,多磷酸盐的性质是玻璃状的。这些磷酸盐的抗衡离子可为碱金属、碱土金属、铵、C2-C6链烷醇铵和盐的混合物。通常所用的聚磷酸盐为其全部或部分中和的水溶性碱金属盐,如钾盐、钠盐、铵盐,以及它们的混合物。无机多磷酸盐包括碱金属(例如,钠)三聚磷酸

盐、四聚磷酸盐、二烷基金属(例如,二钠)二元酸、三烷基金属(例如,三钠)一元酸、磷酸氢钾、磷酸氢钠和碱金属(例如,钠)六偏磷酸盐、以及它们的混合物。大于四聚磷酸盐的多磷酸盐通常作为无定形的玻璃状物质出现,诸如由FMC Corporation制造的那些,其在商业上被称为Sodaphos(n≈6)、Hexaphos(n≈13)、Glass H(n≈21)、以及它们的混合物。如果存在,则本发明组合物将通常包含按组合物的重量计约0.5%至约20%,具体地约4%至约15%,更具体地约6%至约12%的多磷酸盐。

[0181] 用于本组合物的焦磷酸盐包括焦磷酸碱金属盐、焦磷酸二、三和一钾或钠、焦磷酸二碱金属盐、焦磷酸四碱金属盐,以及它们的混合物。例如,焦磷酸盐选自:焦磷酸三钠、焦磷酸二氢二钠($Na_2H_2P_2O_7$)、焦磷酸二钾、焦磷酸四钠($Na_4P_2O_7$)、焦磷酸四钾($K_4P_2O_7$)、以及它们的混合物,其中优选焦磷酸四钠。在本组合物中,焦磷酸四钠可为无水盐形式或十水合物形式,或任何其它稳定于固体形式的种类。盐为其固体颗粒形式,该形式可为其结晶和/或非晶形状态,盐的粒径优选足够小以在美学上可接受并且在使用中易溶解。本发明的组合物中的焦磷酸盐的含量可以为按所述组合物的重量计,约1.5%至约15%,具体地讲约2%至约10%,并且更具体地讲,约3%至约8%。

[0182] 磷酸盐来源包括但不限于多磷酸盐和焦磷酸盐,其更详细地描述于Kirk和Othmer,Encyclopedia of Chemical Technology,第四版,第18卷,Wiley-Interscience Publishers(1996年),第685-707页中。

[0183] 聚烯烃膦酸酯包括其中烯烃基团含有2个或更多个碳原子的那些。聚乙烯膦酸酯包括聚乙烯膦酸。二膦酸酯及其盐包括氮杂环烷-2,2-二膦酸及其盐、氮杂环烷-2,2-二膦酸及其盐的离子(例如烷烃部分具有五、六或七个碳原子的那些,其中氮原子是未取代的或带有一个低烷基取代基,如甲基)、氮杂环己烷-2,2-二膦酸、氮杂环戊烷-2,2-二膦酸、N-甲基-氮杂环戊烷-2,3-二膦酸、EHDP(乙烷羟基-1,1-二膦酸)、AHP(氮杂环戊烷-2,2-二膦酸,a.k.a.1-氮杂环庚二烯-2,2-二膦酸)、乙烷-1-氨基-1,1-二膦酸酯、二氯甲烷-二膦酸酯等等。酰基烷烃羧酸或其碱金属盐包括PPTA(膦酰基丙烷三羧酸)、PBTA(膦酰基丁烷-1,2,4-三羧酸),其各自以酸或碱金属盐的形式。

[0184] 除此之外或另选地,抗微生物抗牙斑剂也可存在于本发明的组合物中。此类试剂可包括但不限于三氯生、来自蛇麻子提取物的蛇麻子酸(诸如蛇麻子α酸,包括律草酮、近葎草酮、类葎草酮、后葎草酮、前葎草酮以及它们的组合,或蛇麻子β酸,包括蛇麻酮、伴蛇麻酮、类蛇麻酮以及它们的组合)、5-氯-2-(2,4-二氯苯氧基)-苯酚,如The Merck Index第11版(1989年)第1529页(编目流水号9573)、美国专利3,506,720和欧洲专利申请0,251,591中所述;氯己定(Merck Index号2090)、阿来西定(Merck Index号222);合克替啶(Merck Index号4624);血根碱(Merck Index号8320);苯扎氯铵(Merck Index号1066);水杨酰苯胺(Merck Index号8299);杜灭芬(Merck Index号3411);十六烷基氯化吡啶鎓(CPC)(Merck Index号2024);氯化十四烷基吡啶(TPC);氯化N-十四烷基-4-乙基吡啶(TDEPC);癸双辛胺啶;地莫匹醇、辛哌乙醇和其它哌啶子基衍生物;椰油酰氨基丙基甜菜碱、椰油酰氨基谷氨酸钠、月桂基肌氨酸钠、GTF抑制剂、聚乙烯吡咯烷酮碘地莫匹醇、蜂胶、邻苯二甲酸及其盐、单过邻苯二甲酸及其盐和酯、硬脂酸抗坏血酸酯、油酰肌氨酸、烷基硫酸盐。除此之外或另选地,可存在有效抗微生物量的精油、草本植物提取物以及它们的组合,例如柠檬醛、香叶醛、迷迭香提取物、茶提取物、木兰提取物、桉叶脑香叶醇、香芹酚、柠檬醛、桧木醇、儿茶酚、

水杨酸甲酯、表没食子儿茶素没食子酸酯、表没食子儿茶素、没食子酸、米斯瓦克(miswak)提取物、沙棘提取物、以及薄荷醇、桉叶脑、百里酚和水杨酸甲酯的组合;抗微生物金属及其盐;例如提供锌离子、亚锡离子、铜离子和/或它们的混合物的那些;双胍、或酚;抗生素诸如沃格孟汀、阿莫西林、四环素、强力霉素、米诺环素以及甲硝唑;和上述抗微生物抗斑剂和/或抗真菌剂的类似物和盐,例如用于治疗白色念珠菌的那些。如果存在,则这些试剂通常以安全有效量,例如按本发明组合物的重量计约0.1%至约5%存在。

[0185] 本发明的组合物可包含安全有效量的防龋剂以及它们的混合物。防龋剂可选自氟化物、氟化钠、氟化钾、氟化钛、氢氟酸、氟化胺、单氟磷酸钠、氟化铵、氟化亚锡、氯化亚锡、葡萄糖酸亚锡、铜盐、氯化铜、甘氨酸铜、氯化锌、乳酸锌、柠檬酸锌、磷酸锌、碘化钠、碘化钾、氯化钙、乳酸钙、磷酸钙、羟基磷灰石、氟磷灰石、无定形磷酸钙、结晶磷酸钙、碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钙、草酸、草酸二钾、草酸钾钠、酪蛋白磷酸肽、酪蛋白磷酸肽包被的羟基磷灰石、含有SiO_2、CaO、Na_2O、P_2O_5、CaF_2、B_2O_3、K_2O、MgO中的一种或多种的生物玻璃,诸如US 5,735,942中公开的那些。如果存在的话,当与如本文所公开的组合物一起使用时,即用的组合物在与牙齿表面接触的组合物中提供约50ppm至10,000ppm、更优选地约100ppm至3000ppm的氟离子。

[0186] 凉爽剂、脱敏剂和麻木剂可例如以按组合物的重量计约0.001%至约10%、更具体地约0.1%至约1%的含量用作本发明的组合物中的任选成分。凉爽剂、脱敏剂和麻木剂可减少潜在的不利感觉,诸如刺痛、灼热等。凉爽剂可以为各种各样的材料中的任一种。包括在本发明中的这些物质是酰胺、薄荷醇、缩酮、二醇,以及它们的混合物。本发明组合物中的任选凉爽剂可以为对薄荷烷氨基甲酰试剂,诸如N-乙基-对薄荷烷-3-甲酰胺(称为“WS-3”)、N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺(称为“WS-23”)、薄荷醇、3-1-薄荷氧基丙烷-1,2-二醇(称为TK-10)、薄荷酮甘油缩醛(称为MGA)、乳酸薄荷酯(称为Frescolat)、以及它们的混合物。如本文所用,术语薄荷醇和薄荷基包括这些化合物的右旋和左旋异构体以及它们的外消旋混合物。脱敏剂或止痛剂可包括但不限于,氯化锶、硝酸钾、天然草药如五倍子、细辛、荜澄茄素、高良姜、黄芩、两面针、白芷等。适宜的麻木剂包括苯佐卡因、利多卡因、丁香芽油和乙醇。

[0187] 除此之外或另选地,抗炎剂可存在于如本文所公开的半固体多相口腔组合物中。此类试剂可包括但不限于非甾族抗炎剂,诸如阿司匹林、酮咯酸、氟比洛芬、布洛芬、萘普生、吲哚美辛、对乙酰氨基酚、乙酰水杨酸、类固醇、酮咯酸、萘普生、酮洛芬、吡罗昔康和甲氯芬那酸、COX-2抑制剂如伐地考昔、塞来考昔和罗非考昔、以及它们的混合物。如果存在的话,抗炎剂通常的含量一般为按所述组合物的重量计约0.001%至约5%。

[0188] 除此之外或另选地,营养物质诸如矿物质可改善牙齿和牙齿表面,因此可包含在如本文所公开的组合物中。适宜的矿物质例如为钙、磷、氟、锌、锰、钾,以及它们的混合物。这些矿物质例如公开于“Drug Facts and Comparisons”(活页医药品信息服务),Wolters Kluer Company,St.Louis、Mo.,©1997,第10-17页中;

[0189] 除此之外或另选地,如本文所公开的组合物可任选地包含安全有效量的调味剂。适合的调味剂包括冬青油、薄荷油、荷兰薄荷油、丁香芽油、薄荷醇、对丙烯基茴香醚、水杨酸甲酯、桉油精、乙酸1-薄荷酯、鼠尾草、丁子香酚、欧芹油、羟苯基丁酮、α-紫罗兰酮、牛至属植物、柠檬、橙、丙烯基乙基愈创木酚、桂皮、香草醛、百里酚、里哪醇、肉桂醛甘油缩醛(称

为CGA),以及它们的混合物。如果存在,则调味剂的用量按所述组合物的重量计一般为约0.01%至约30%,具体地讲约1%至约20%,更具体地讲约1.5%至约15%。

[0190] 除此之外或另选地,本发明的组合物可任选地包含甜味剂,包括三氯蔗糖、蔗糖、葡萄糖、糖精、右旋糖、左旋糖、乳糖、甘露糖醇、山梨糖醇、果糖、麦芽糖、木糖醇、糖精盐、非洲甜果素、天冬甜素、D-色氨酸、二氢查尔酮、丁磺氨和环磺酸盐,尤其是环磺酸钠和糖精钠,以及它们的混合物。如果存在,则所述组合物包含按所述组合物的重量计约0.1%至约10%,具体地讲约0.1%至约1%的这些试剂。

[0191] 除此之外或另选地,染料、颜料、着色剂以及它们的混合物可任选地包含在本发明的组合物中以使本文的组合物具有彩色外观。将颜料和/或着色剂加入本文组合物中的优点在于:它使使用者能够看见所述组合物是否均匀且完全地覆盖它们的牙齿,因为如果用彩色组合物覆盖率更容易看到。此外,所述着色剂可提供类似于漂白牙齿颜色的颜色。可用于本发明的着色剂与漂白剂在一起是稳定的,并且公认为是安全的那些。任选用于本文的染料、颜料和着色剂的含量按所述组合物的重量计在约0.05%至约20%,具体地讲约0.10%至约15%,并且更具体地讲约0.25%至约5%的范围内。

[0192] 已令人惊讶地发现,通常彼此不相容的两种或更多种口腔护理活性剂可混合在本发明的相同组合物中。例如,本发明可包含亲水性漂白剂颗粒与附加口腔护理活性剂的组合,所述附加口腔护理活性剂可进一步改善组合物的漂白功效。此类实施方案的示例包括亲水性漂白剂颗粒与附加口腔护理活性物质的组合,所述附加口腔护理活性物质可提供驱动力以在与水接触时提高pH。具体地,此类实施方案的示例包括包含与碳酸氢钠(小苏打)混合的过氧化物的亲水性漂白剂颗粒。值得注意的是,US 5,814,303声称:“当接触时,过氧化物和小苏打彼此反应。因此,这些成分必须分开保存,直到使用时。已开发出分配包装,该分配包装通过将过氧化物和小苏打分隔成不同的隔室而物理地隔离它们。”现已令人惊讶地发现,过氧化物和小苏打实际上可混合在相同的组合物中,从而消除对不同隔室的需要。不受理论的束缚:假设将通常彼此不相容的两种或更多种亲水性口腔护理活性剂的颗粒分散于疏水相中能够保持颗粒基本上彼此分离并且颗粒之间具有疏水相,这种分离甚至在微观尺度上可最小化或消除不相容性。此外,还假设当亲水性口腔护理剂之一的颗粒与水分接触时,例如在用于口腔中时,颗粒的组分可至少部分地溶解或溶胀,并且与其他口腔护理剂的颗粒的组分直接接触;然而,这可能主要在口腔中使用时发生,并且在此之前在组合物中仅最低限度地发生或根本不发生。因此,在某些实施方案中,本发明的半固体多相口腔组合物可包含通常彼此不相容的两种或更多种口腔护理活性剂。

[0193] 漂白功效

[0194] 如按照如本文所公开的临床方案所测量并且计算为-Δb*的本发明的漂白功效可为至少约0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9或10或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。

[0195] 具体地,如按照如本文所公开的临床方案所测量并且计算为-Δb*的本发明的漂白功效可为至少约0.25、优选地至少约0.5、更优选地至少约1.0、甚至更优选地至少约1.5、甚至更优选地至少约2、甚至更优选地至少约2.5、甚至更优选至少约3、甚至更优选地至少约3.5、并且甚至更优选地至少约4,或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。一般来讲,至少0.25的如按照

本文所公开的临床方案所测量并且计算为-Δb*的黄度变化是显著的。

[0196] 本发明可实现如按照本文所公开的临床方案所测量并且计算为-Δb*的本发明的漂白功效与存在于总体半固体多相口腔组合物中的漂白剂的重量百分比的令人惊讶的高比率。例如,对于包含3%漂白剂的组合物,1.5的-Δb*将实现0.5的如按照如本文所公开的临床方案所测量并且计算为-Δb*的漂白功效与存在于总体半固体多相口腔组合物中的漂白剂的重量百分比的比率。

[0197] 除此之外或另选地,如按照本文所公开的临床方案所测量并且计算为-Δb*的本发明的漂白功效与存在于总体半固体多相口腔组合物中的漂白剂的重量百分比的比率可为至少约0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、5、10或15,或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。

[0198] 具体地,如按照本文所公开的临床方案所测量并且计算为-Δb*的本发明的漂白功效与存在于总体半固体多相口腔组合物中的漂白剂的重量百分比的比率可为至少约2.5、优选地至少约5、更优选地至少约10、甚至更优选地至少约15。

[0199] 除此之外或另选地,如按照本文所公开的临床方案所测量并且计算为-Δb*的本发明的漂白功效可以比呈水性溶液或含水凝胶的形式的比较口腔护理组合物的漂白功效大至少约10%、至少约100%、至少约1000%、或至少约10,000%。比较口腔护理组合物包含溶于水溶液或含水凝胶中的相同总体浓度的相同漂白剂。

[0200] 本发明可实现:1)如按照如本文所公开的临床方案所测量并且计算为-Δb*的漂白功效与报告口腔刺激或被观察到具有可以或可能归因于被测试组合物的口腔刺激的参与者比例的令人惊讶的高比率;2)如按照如本文所公开的临床方案所测量并且计算为-Δb*处理的本发明的漂白功效与报告可以或可能归因于组合物的牙齿敏感性的参与者比例的令人惊讶的高比率;或者3)如按照如本文所公开的临床方案所测量并且计算为-Δb*的本发明的漂白功效与报告牙齿敏感性或报告口腔刺激或被观察到具有可以或可能归因于组合物的口腔刺激的参与者比例的令人惊讶的高比率。

[0201] 除此之外或另选地,如按照如本文所公开的临床方案所测量并且计算为-Δb*的本发明的漂白功效与报告可以或可能归因于本发明的牙齿敏感性的参与者比例的比率可为至少约6、7、8、9、10、15、20、25、50或100,或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。

[0202] 具体地,如按照如本文所述公开的临床方案所测量并且计算为-Δb*的本发明的漂白功效与报告可以或可能归因于本发明的牙齿敏感性的参与者比例的比率可为至少约6、优选地至少约7、更优选地至少约8、甚至更优选地至少约9、甚至更优选地至少约10、甚至更优选地至少约15、甚至更优选地至少约20、甚至更优选地至少约25、并且甚至更优选地至少约50,或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。

[0203] 除此之外或另选地,如按照如本文所公开的临床方案所测量并且计算为-Δb*的本发明的漂白功效与报告口腔刺激或被观察到具有可以或可能归因于本发明的口腔刺激的参与者比例的比率可为至少约6、7、8、9、10、15、20、25、50或100,或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。

[0204] 具体地,如按照如本文所公开的临床方案所测量并且计算为-Δb*的本发明的漂白功效与报告口腔刺激或被观察到具有可以或可能归因于本发明的口腔刺激的参与者比例的比率可为至少约6、优选地至少约7、更优选地至少约8、甚至更优选地至少约9、甚至更优选地至少约10、甚至更优选地至少约15、甚至更优选地至少约20、甚至更优选地至少约25、并且甚至更优选地至少约50,或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。

[0205] 除此之外或另选地,如按照如本文所公开的临床方案所测量并且计算为-Δb*的本发明的漂白功效与报告牙齿敏感性或报告口腔刺激或被观察到具有可以或可能归因于本发明的口腔刺激的参与者比例的比率可为至少约6、7、8、9、10、15、20、25、50或100,或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。

[0206] 具体地,如按照如本文所公开的临床方案所测量并且计算为-Δb*的本发明的漂白功效与报告牙齿敏感性或报告口腔刺激或被观察到具有可以或可能归因于本发明的口腔刺激的参与者比例的比率可为至少约6、优选地至少约7、更优选地至少约8、甚至更优选地至少约9、甚至更优选地至少约10、甚至更优选地至少约15、甚至更优选地至少约20、甚至更优选地至少约25、并且甚至更优选地至少约50,或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。

[0207] 临床方案

[0208] 使用以下临床方案测量半固体多相口腔组合物的漂白功效。每个处理组,当测试组合物具有小于约1%的漂白剂时,招募17至25名参与者完成临床研究,并且当测试组合物具有至少约1%漂白剂时,招募8至25名参与者完成临床研究。招募参与者必须具有四个天然上颌前牙与所有可测量面部位点。参与者组的平均基线L*必须为71至76,并且参与者组的平均基线b*必须为13至18。此外,从研究中个排除了上颌前牙咬合不良、严重或非典型内在变色,诸如由四环素、氟中毒或钙化不全导致的、牙冠或对上颌前牙的脸部表面的修复、黑色素瘤的自我记录的病史、目前吸烟或烟草使用、光敏或皮肤色素异常、自我记录的牙齿敏感性、或者使用专业治疗、非处方试剂盒或研究产品的先前的牙齿美白。向参与者提供带Crest Cavity Protection牙膏和Oral-B指示器软手动牙刷的家用试剂盒(两者均来自Procter&Gamble,Cincinnati,OH,USA)以常规方式每天使用两次。

[0209] 在用半固体多相口腔组合物处理之前,参与者使用牙刷(得自Team Technologies,Inc.Morristown,TN,USA的“Anchor 41tuft美白牙刷”)用水刷牙30秒。使用聚乙烯条带作为递送载体,每日一次用半固体多相口腔组合物处理每个参与者的上颌前牙60分钟。聚乙烯条的尺寸为66mm×15mm并且厚度为0.0178mm。在施用于上颌前牙之前,将0.6g至0.8g的半固体多相口腔组合物施加在每个聚乙烯条带上。

[0210] 如果半固体多相口腔组合物与电磁辐射一起使用:

[0211] 1)在用条带上的半固体多相口腔组合物处理50分钟之后,将电磁辐射施加到上颌前牙的颊面10分钟,

[0212] 2)将电磁辐射朝向上颌前牙引导通过条带并且通过半固体多相口腔组合物,

[0213] 3)所述条需要允许至少约90%的400nm至500nm的电磁辐射穿过,并且

[0214] 4)电磁辐射通过连接到峰值强度波长为455nm(型号M455F1,得自Thorlabs,

Newton,NJ,USA)的四个高功率LED的四根光纤电缆(型号为M71L01,得自Thorlabs,Newton,NJ,USA)递送,如图6所示。四个LED各自使用LED驱动器和集线器(型号为DC4104和DC4100-HUB,得自Thorlabs,Newton,NJ,USA)以1000mA运行。四根光纤电缆的出口端安装在透明接口管后面,以有助于电磁辐射可再现地紧贴条带的外表面定位。四根光纤电缆的出口端远离接口管的出口表面约7mm,其中电磁辐射穿过透明接口管。接口管的咬合架偏移,使得电磁辐射朝向上颌前牙通过其中的透明窗口为7.4mm高。另外,电磁辐射朝向上颌骨前齿通过其中的透明窗口为40mm长,其从末端到末端直线测量(不包括曲线)。将光纤电缆的出口端定位并成角度,使得从光纤电缆出射的电磁辐射锥体居中位于透明窗口中,电磁辐射通过所述透明窗口朝向上颌前牙穿过,如图6所示。另外,将四根光纤电缆的出口端间隔开,使得电磁辐射锥体在整个透明窗口的长度中间隔开,电磁辐射通过所述透明窗口朝向上颌前牙穿过,如图6所示。在电磁辐射通过透明窗口朝向上颌前牙穿过的所述透明窗口的出口面处出射的电磁辐射的每个锥体的中心轴线处所测量的400nm至500nm的电磁辐射的强度需要为约175mW/cm^{2}至约225mW/cm^2,如本文所公开的方法所测量的。

[0215] 一旦完成利用半固体多相口腔组合物处理60分钟,就将条带移除。每天一次使用所述处理,对于具有小于约1%漂白剂的组合物持续最少7天,并且对于具有至少约1%漂白剂的组合物持续最少3天。

[0216] 使用下文所述的程序测量由于利用半固体多相口腔组合物处理的牙齿颜色变化,对于具有少于约1%漂白剂的组合物在第7次处理之后的那天测量,对于具有至少约1%漂白剂的组合物在第3次处理之后的那天测量。

[0217] 使用具有配备有偏振滤光器的镜头的数码相机(得自Canon Inc.,Melville,NY的相机型号CANON EOS 70D,具有带适配器的NIKON 55mm micro-NIKKOR镜头)来测量牙齿颜色。灯系统由Dedo灯(型号DLH2)提供,其配备有150瓦、24V灯泡型号(Xenophot型号HLX64640),隔开约30cm定位(从光通过其离开的所述玻璃透镜中一个到另一个的外部圆形表面中心测量),并且以45度角瞄准,使得光路在相机的焦平面前方约36cm处在颏托的垂直平面处相交。每个光具有偏振滤光器(Lee 201滤光器)和消色滤光片(Rosco 7密耳Thermashield滤光器,得自Rosco,Stamford,CT,USA)。

[0218] 在光路的交叉处,安装固定的颏托用于在光场中重新定位。照相机置于在两个灯之间,使得其焦平面距颏托的竖直平面约36cm。在开始测量牙齿颜色之前,将颜色标准成像以建立校准设定点。首先将Munsell N8灰色标准成像。调节相机的白平衡使得灰色的RGB值为200。将颜色标准成像来获得颜色芯片的标准RGB值。颜色标准和灰色标准列于纤维(得自Munsell Color,X-rite的分公司,Grand Rapids,MI,USA)。每个颜色标准用Munsell命名法标记。为创建颜色标准的网格,它们可以按以下方式布置。这使得多种颜色标准包含捕获颜色标准的网格的单一图像中。

[0219] 颜色标准网格1

[0220]

7.5R 6 8	2.5R 6 10	10YR 6.5 3	偏振检查	5R 7 8	N 3.5 0
7.5RP 6 6	10R 5 8	5YR 7 3	2.5Y 8.5 2	2.2YR 6.47 4.1	7.5YR 7 4
5YR 8 2	N 8 0	10R 7 4	N 8 0	5YR 7.5 2.5	2.5Y 8 4
5YR 7 3.5	5YR 7 2.5	5YR 5 2	5YR 7.5 2	N 6.5 0	N 9.5 0

[0221] 颜色标准网格2

[0222]

5YR 7.5 3.5	2.5Y 6 4	10YR 7.5 3.5	2.5R 7 8	7.5R 7 8	10YR 7.5 2
10YR 7.5 2.5	N 5 0	2.5R 6 8	10YR 7 2	5R 7 4	10YR 7 2.5
N 6.5 0	7.5RP 6 8	7.5R 8 4	5Y 8 1	7.5YR 8 2	2.2YR 6.47 4.1
N 5 0	2.5Y 8 4	10YR 7 3	N 9.5 0	10RP 7 4	2.5Y 7 2

[0223] 颜色标准网格3

[0224]

5R 6 10	N 8.5 0	10YR 6.5 3.5	10RP 6 10	N 8 0	7.5YR 7 3
2.5Y 3.5 0	10YR 7 3.5	5Y 8.5 1	5YR 8 2.5	5YR 7.5 3	5R 5 6
10YR 7.5 3	5YR 6.5 3.5	2.5YR 5 4	2.5Y 8 2	10YR 8 2	2.5Y 7 2
2.5R 6 6	5R 7 6	10YR 8 2.5	10R 5 6	N 6.5 0	7.5YR 8 3

[0225] 对于基线牙齿颜色,参与者使用牙刷(得自Team Technologies,Inc.Morristown,TN,USA的“Anchor 41tuft white牙刷”)用水刷牙以从牙齿移除碎屑。然后每个参与者使用颊牵开器(得自Scientific Camera Company,Sumner,WA,USA;在A&B Deburring Company,Cincinnati,OH,USA用磨砂无光表面处理)将脸颊拉回,并且使其牙齿的脸部表面被照亮。指示每个参与者将他们的牙齿咬合在一起,使得上颌切牙的切缘接触下颌切牙的切缘。然后,将参与者定位在相机视野中心的光路交叉处在颏托上,并捕获牙齿图像。在对所有参与者成像之后,使用图像分析软件(由Silver Spring,MD的Media Cybernetics制造的Optimas)处理图像。分离中间四个切牙并且提取牙齿的平均RGB值。

[0226] 在参与者使用美白产品之后,但在捕获参与者的牙齿图像之前,将系统设置为基线构型并如先前所讨论的校准。校准之后,每个参与者使用与之前相同的程序成像第二次,确保参与者处于与预处理图像相同的物理位置,包括牙齿的取向。使用图像分析软件处理图像以获得中间四个上颌切牙的平均RGB值。然后使用RGB值和颜色标准上的颜色芯片的L*a*b*值将所有图像的RGB值映射到CIE L*'a*b*颜色空间。使用对于捕获面部牙列的数字图像所述的相同照明条件,使用得自Photo Research Inc.,LA的Photo Research SpectraScan PR650,测量颜色标准上的颜色芯片的L*a*b*值。PR650以与相机相同的距颜色标准的距离定位。根据制造商的说明,在校准之后,单独测量每个芯片的L*a*b*。然后使用回归方程,将RGB值转换成L*a*b*值,诸如:

[0227] $L^*=25.16+12.02*(R/100)+11.75*(G/100)-2.75*(B/100)+1.95*(G/100)^3$

[0228] $a^*=-2.65+59.22*(R/100)-50.52*(G/100)+0.20*(B/100)-29.87*(R/100)^2+20.73*(G/100)^2+8.14*(R/100)^3-9.17(G/100)^3+3.64*[(B/100)^2]*[R/100]$

[0229] $b^*=-0.70+37.04*(R/100)+12.65*(G/100)-53.81*(B/100)-18.14*(R/100)^2+23.16*(G/100)*(B/100)+4.70*(R/100)^3-6.45*(B/100)^3$

[0230] L*、a*和b*的R^2应当>0.95。每项研究都应当具有其自己的公式。

[0231] 这些公式一般是牙齿颜色的区域中的有效转换(60<L*<95,0<a*<14,6<b*<25)。然后,将来自每个参与者的图像集的数据用于根据L*、a*和b*的变化来计算产品美白性能-用于评估美白有益效果的标准方法。当评价具有少于约1%漂白剂的组合物时:L*的变化被定义为$\Delta L^*=L^*_{7次处理后那天}-L^*_{基线}$,其中正变化指示亮度改善;a*的变化(红-绿平衡)被定义为$\Delta a^*=a^*_{7次处理后那天}-a^*_{基线}$,其中负变化指示较少红色的牙齿;b*(黄色蓝色平衡)的变化被定义为$\Delta b^*=b^*_{7次处理后那天}-b^*_{基线}$,其中负变化指示牙齿变得不那么黄。当评价具有至少约1%漂白剂的组合物时:L*的变化被定义为$\Delta L^*=L^*_{3次处理后}-L^*_{基线}$,其中正变化指示亮度改善;a*(红-

绿平衡)的变化被定义为Δa*＝$a^*_{3次处理后}$-$a^*_{基线}$,其中负变化指示较少红色的牙齿;b*(黄色蓝色平衡)的变化被定义为Δb*＝$b^*_{3次处理后}$-$b^*_{基线}$,其中负变化指示牙齿变得不那么黄。-Δb*用作漂白功效的主要量度。总体颜色变化由公式＝$\Delta E(\Delta L^{*2}+\Delta a^{*2}+\Delta b^{*2})^{1/2}$来计算。

[0232] 在使用美白产品之后,可基于给定的公式,对每位参与者计算CIE Lab色彩空间的颜色变化。

[0233] 为了验证上述临床方案,下文指定的验证组合物(在条带上递送并与如本文所公开的电磁辐射一起使用)的漂白功效(计算为-Δb*)需要在第7次处理之后那天测量并且证实为>0.5。

[0234]

用于临床方案的验证组合物	(重量%)
35%水性溶液H_2O_2[1]	0.2857
凡士林[2]	99.7143
总计	100.00
总口腔组合物中的H_2O_2%	0.099995
比率*	350.02

[0235] *存在于水相中的H_2O_2的重量百分比浓度与存在于总体组合物中的H_2O_2的重量百分比浓度的比率

[0236] 1超化妆品级,得自Solvay,Houston,Texas

[0237] 2G-2191级,得自Sonneborn,LLC.,Parsippany,NJ

[0238] 制备用于临床方案的验证组合物的程序

[0239] 通过称量过氧化氢(H_2O_2)的水性溶液和凡士林放入Speedmixer容器(“Max 300Long Cup Translucent”,产品编号501 218t,得自Flacktek Inc.,Landrum,SC)中,并在Speedmixer中以800RPM搅拌5秒,以1200RPM搅拌5秒,并且以1950RPM搅拌2分钟,以制备500克批量的验证组合物。然后用塑料刮刀刮下容器的壁,并将内容物再次以800RPM搅拌5秒,以1200RPM搅拌5秒,并且以1950RPM搅拌2分钟。然后用塑料刮刀刮下容器的壁,并将内容物第三次以800RPM搅拌5秒,以1200RPM搅拌5秒,并且以1950RPM搅拌2分钟。

[0240] 任选的施用体系

[0241] 此外,本发明还可涉及用于将本发明组合物递送至牙齿表面的递送体系。例如,本发明的组合物可通过直接施用于牙齿而不使用递送载体系统而向口腔递送美白有益效果。此外,本发明可包括递送体系,其包含本发明的组合物与递送载体的组合。例如,递送体系可包括载体材料的第一层和包含本文所述的半固体多相口腔组合物的第二层,由此漂白剂可释放地位于本发明的组合物中。合适的第一层可包含递送载体,其包括材料条带、牙托、海绵材料、以及它们的混合物。具体地,递送载体可以为材料条带,诸如可永久性变形的条带。合适的材料条带或可永久变形的条带例如公开于美国专利;6,136,297、6,096,328、5,894,017、5,891,453和5,879,691;和美国专利5,989,569和6,045,811中;和专利申请US2014/0178443A1。

[0242] 递送载体可经由作为递送载体的一部分的附接装置附接到牙齿上,例如递送载体可具有足够的尺寸,以使一经施用,递送载体和口腔软组织交迭,致使更多的牙齿表面能被漂白。递送载体也可通过递送载体和包括牙齿在内的口腔表面之间的物理干扰或机械互锁而附接到口腔。

[0243] 递送载体对于波长为约200nm至约1700nm的电磁辐射可以为透明的或半透明的。例如,递送载体允许约10%、20%或30%至约40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%的约400nm至约500nm的电磁辐射穿过以到达牙齿表面。

[0244] 当递送载体是材料条带时,第二层组合物可涂覆到条带上,或者由使用者施用到条带上,或者由使用者施用到牙齿上,并且然后将条带置于涂覆的牙齿上方。施用于条带或牙齿的组合物量可取决于条带的尺寸和容量、活性物质的浓度、以及期望的有益效果;例如,可使用约0.0001克、0.001克或0.01克至约0.01克、0.1克、1克或5克,或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围的组合物,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出,具体地,可使用约0.001g至约0.5g或约0.1g至约0.4g的半固体多相口腔组合物。此外,可使用约0.0001、0.001或0.01克至约0.01、0.1、0.5或1克组合物/平方厘米材料(g/cm^2),或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出;在优选的实施方案中,小于约0.2g/cm^2、约0.0001g/cm^{2}至约0.1g/cm^2、或约0.01g/cm^{2}至约0.04g/cm^2。除此之外或另选地,可使用约1微克至约5000微克漂白剂/平方厘米材料(微克/cm2),优选地约10微克/cm2至约500微克/cm2,并且更优选地约50微克/cm2至约100微克/cm2漂白剂每平方厘米材料。

[0245] 现在参见附图,并且更具体地参见图1,示出了合适的递送体系10的实施方案,表示用于将由如本文所公开的半固体多相口腔组合物提供的漂白活性物质递送到牙齿和口腔的递送体系。递送体系10包括呈材料的条带形式12的材料,其为基本上平坦的并且可具有圆角。在所述条带12上,可释放地施用第二层14,该第二层包含本发明的半固体多相口腔组合物。所述第二层14可以是均匀的,并且可以均匀地涂覆到条带12上,如图2的剖视图所示的。此外,包含本发明组合物的第二层14可以为仅沿材料条带12的一部分的纵向轴线的涂层,或者可以条带、点和/或其他图案形式施用。然而,另选地,第二层14可以为组分的层合体或分开的层、组分的无定形混合物、不同组分的分开的条带或点或其他图形、或这些结构的组合,其包括沿材料条带12的一部分的纵向轴线的第二层14的涂层。

[0246] 除此之外或另选地,第二层14可包含活性物质,或者它本身就是活性物质,诸如能够影响与其接触的表面的外观或结构或者能够实现与其接触的表面的外观或结构的期望变化的组合物、化合物或混合物。如前所讨论的,示例性活性物质包括:过氧化氢、过氧化脲、氟化钠、单氟磷酸钠、焦磷酸盐、氯己定、多磷酸盐、三氯生和酶。外观和结构的变化的示例包括但不限于增白、色斑漂白、色斑去除、再矿化形成氟磷灰石、牙斑去除和牙石去除。

[0247] 此外,第二层14组合物可包括粘合剂部件,以便将递送体系10稳定地附接到牙齿表面。如本文所公开的组合物可通过其自身提供预期的粘性和粘合性,例如通过选择疏水相,该疏水相通过向本发明的组合物添加粘合剂材料提供粘合剂特性,或上述两者。如果添加,则粘合剂可提供附加特性,诸如增稠/流变改性特性。

[0248] 图3和4示出了施用于多个相邻牙齿的牙齿表面的本发明的输送体系10。多颗相邻牙齿22嵌埋在相邻软组织20中。本文将相邻软组织20定义为包围牙齿结构的软组织表面,其包括:龈乳头、边缘龈、牙龈沟、牙间龈、和从舌面及颊面上的齿龈结构向上至上颚上的粘膜-齿龈接合处(包括该接合处)。

[0249] 在图3和图4中,递送体系10代表条带12和第二层14,该第二层包含本发明的组合物,其中第二层14位于材料条带12的面向牙齿22的侧面上。第二层14的组合物可预先施用

到材料条12上,或可在施用到牙齿之前由使用者使用到材料条12上。另选地,第二层14的组合物可由使用者直接施用到牙齿22上,然后被条带12覆盖。在任何情况下,材料条12可具有厚度和弯曲硬挺度,使得其可适形于牙齿22和相邻软组织20的表面轮廓。因此,材料条带12可具有足够的柔韧性以形成为口腔表面的轮廓,所述表面为多个相邻牙齿22。在施用递送体系10时,条带12还可容易地适形于牙齿表面和牙齿间隙而不发生永久性变形。所述递送体系10可无需显著压力来施用。

[0250] 递送体系10的第一层12可由材料条构成。此类第一层物质更详细描述于美国专利;6,136,297、6,096,328、5,894,017、5,891,453和5,879,691;和美国专利5,989,569和6,045,811中;和专利申请US 2014/0178443 A1。条带12用作第二层14中漂白剂的保护性屏障。它防止例如由使用者的舌、唇和唾液浸析或腐蚀第二层14。这使得第二层14中的活性剂作用于口腔的牙齿表面22并持续预期的时间段,例如几分钟至几小时。

[0251] 材料条的以下描述可适用于具有如图1至4所示的条层12或任何形式的条的递送体系10。材料条带可包括聚合物、天然和合成纺造材料、非纺造材料、箔、纸、橡胶,以及它们的组合。材料条带可以是单层材料,也可以是一层以上材料的层合体。不管层数是多少,所述材料条带可以为基本上水不溶性的。材料条带也可以是水不可渗透的。适宜的条材料可以是任何类型的聚合物或聚合物的组合,其满足所需的弯曲刚性系数并且与口腔护理物质相容。合适的聚合物包括但不限于聚乙烯、乙酸乙基乙烯醇酯、聚酯、乙基乙烯醇,及其组合物。聚酯的实施例包括Mylar®和氟塑料如Teflon®,均由杜邦公司生产。具体地,用作材料条带的材料为聚乙烯。材料条带可以小于约1mm(毫米)厚,小于约0.05mm厚,或者约0.001至约0.03mm厚。聚乙烯材料条带可以为小于约0.1mm厚,或者约0.005至约0.02mm厚。

[0252] 除此之外或另选地,本发明可包含可溶性膜,该可溶性膜可粘附到口腔,从而释放活性物质,该可溶性膜包含水溶性聚合物、一种或多种多元醇和一种或多种活性物质。除了一种或多种活性物质之外,可溶性膜还可包含某些增塑剂或表面活性剂、着色剂、甜味剂、风味剂、风味增强剂或常用于改变旨在施用于口腔的制剂味道的其他赋形剂的组合。所得的可溶解膜的特征在于即时润湿性,这使得可溶性膜在施用于粘膜组织后很快软化,从而防止使用者体验到口腔中的任何长期的不良感觉,并且具有适用于正常涂覆、切割、分切和包装操作的拉伸强度。

[0253] 所述可溶性膜可包含水溶性聚合物或水溶性聚合物的组合、一种或多种增塑剂或表面活性剂、一种或多种多元醇、和活性物质。

[0254] 用于可溶性膜的聚合物包括亲水性和/或水分散性的聚合物。可使用的聚合物的示例包括聚合物,其为水溶性纤维素衍生物,诸如羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、或羟丙基纤维素,其为单独的或它们的混合物。其他任选的聚合物包括聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素、聚乙烯醇、海藻酸钠、聚乙二醇、天然树胶如黄原胶、黄蓍胶、瓜尔胶、金合欢树胶、阿拉伯树胶、水分散性聚丙烯酸酯如聚丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯共聚物、羧乙烯基共聚物。在成品膜中水溶性聚合物的浓度可在20%和75%(重量/重量)之间,或50%和75%(重量/重量)之间变化。

[0255] 可用于可溶性膜的表面活性剂可以为一种或多种非离子表面活性剂。当使用表面活性剂的组合时,第一组分可以为聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯或α-氢-ω-羟基聚(氧乙烯)聚(氧丙烯)聚(氧乙烯)嵌段共聚物,而第二组分可以为聚氧乙烯烷基醚或聚氧乙烯

蓖麻油衍生物。如果存在,聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯的HLB值应当介于10和20之间,由此也可使用13至17的范围。α-氢-ω-羟基聚(氧乙烯)聚(氧丙烯)聚(氧乙烯)嵌段共聚物可包含至少约35个氧丙烯单元,并且优选地不少于约50个氧丙烯单元。

[0256] 聚氧乙烯烷基醚可具有介于10和20之间的HLB值,并且优选地,可使用不小于15的HLB值。聚氧乙烯蓖麻油衍生物可具有14-16的HLB值。

[0257] 为了实现期望的即时润湿性,可将二元表面活性剂混合物的第一组分和第二组分之间的比率保持在1:10和1:1内,或介于1:5和1:3之间。

[0258] 可溶性膜中的表面活性剂的总浓度取决于其他成分的特性,但通常可以介于0.1%和5%(重量/重量)之间。

[0259] 多元醇可用于实现期望水平的可溶性膜的柔软性。多元醇的示例包括甘油、聚乙二醇、丙二醇、具有脂肪酸的甘油单酯或其他药学上使用的多元醇。干膜中的多元醇的浓度通常在0.1%至5%(重量/重量)之间的范围内。

[0260] 材料条带的形状可以是覆盖期望的口腔表面的任何形状或尺寸。例如,材料条带可具有圆角以避免刺激口腔中的软组织。如本文所用,"圆角"是指通常没有任何尖角或点,例如135°或更小的一个或多个角度。材料条带的长度可以为约2cm(厘米)至约12cm,或约4cm至约9cm。材料条带的宽度还可取决于待覆盖的口腔表面积。材料条带的宽度可以为约0.5cm至约4cm,或约1cm至约2cm。材料条带可作为补片佩戴到一个或多个牙齿上以治疗局部病症。

[0261] 材料条带可包含浅凹。当半固体多相口腔组合物被涂敷到材料条带上时,漂白剂和/或口腔护理活性物质填充浅凹,以提供附加漂白剂和/或口腔护理活性物质的贮存器。此外,所述浅凹还有助于向递送体系提供纹理。材料条可具有一系列浅凹。浅凹通常为约0.4mm宽,约0.1mm深。当浅凹包括于材料条带中并且将本文的半固体多相口腔组合物以不同厚度施用于其上时,具体地递送体系的总体厚度小于约1mm,更具体地总体厚度小于约0.5mm。

[0262] 弯曲硬挺度是材料的性质,该性质为材料条厚度、宽度和材料弹性模量的综合函数。下文所述的测试是测量膜,诸如聚烯烃膜和聚烯烃薄片的刚度的方法。该方法通过使用固定在水平横梁末端的应变仪来测量样品的弯曲阻力。横梁的另一端横压在样品条带上,迫使条带的一部分进入水平平台(用于搁置样品)上的垂直凹槽。将用偏向力校准好的微安计用金属丝联接在应变计上。样品的刚性系数可直接从微安计上读取,其表示为克/厘米样品条宽。适于用作如本文所公开的组合物的递送载体的材料条带可显示出如按照测试方法ASTM D2923-95在手感测试仪(型号211-300,购自Thawing-Albert Instrument Company,Philadelphia,PA)上所测量的小于约5g/cm的弯曲硬挺度。条可具有小于约3g/cm,小于约2g/cm的弯曲硬挺度,或约0.1g/cm至约1g/cm的弯曲硬挺度。一般情况下,材料条的弯曲硬挺度可以基本上是常数,并且在正常使用期间不会改变。例如,材料条不需要与水结合就能达到上述范围内的低弯曲硬挺度。这种相对较低的硬度使材料条在稍稍用力的情况下就能覆盖口腔表面的轮廓。这就是说能够保持材料条与使用者的口腔表面轮廓的一致性,原因是材料条内的剩余应力很小,该应力使得材料条回复使用前的形状,例如基本上扁平的形状。例如,材料条带的柔韧性使得它能与软组织接触很长时间而不会刺激软组织;使得材料条带不需要压力来保持紧贴口腔表面。

[0263] 如本文所用,递送体系可包括粘着部件,使得它们能够粘附到口腔表面,尤其是牙齿。该粘着部件可由本文的本发明组合物提供,或者所述粘着部件可独立于本文的组合物提供(例如所述粘着部件是与本文组合物的分离相,其中所述组合物还可具有粘着部件)。例如,材料条带通过由本发明的组合物提供的粘附而保持在口腔表面上的适当位置。半固体多相口腔组合物对干燥表面的粘度和一般粘性可导致条带粘附于口腔表面上,而不会因为在说话、饮用等时由嘴唇、牙齿、舌头和其他口腔表面摩擦材料条带所产生的摩擦力而显著滑动。然而,这种对口腔表面的粘附力可足够低,以允许佩戴者通过使用他的手指简单地剥离材料条带而容易地移除材料条带。所述递送体系可易于地从口腔表面除去,而不需要利用工具、化学溶剂或试剂或者过度的摩擦。

[0264] 此外,材料条带可通过递送载体自身提供的粘着性部件和粘附而保持在口腔表面上的适当位置。例如,材料条带可延伸、附着并粘附到口腔软组织上。此外,粘合剂可被施用于材料条带的会将递送体系附接到口腔软组织的部分上。递送载体也可通过递送载体和包括牙齿在内的口腔表面之间的物理干扰或机械互锁而附接到口腔。此外,材料条带可通过独立于本文的本发明组合物的粘着部件保持在适当位置,如WO 03/015656中所公开的。

[0265] 合适的粘着性部件是技术人员已知的。当粘着性部件(如果存在)由粘合剂提供时,所述粘合剂可以是任何可用于将材料粘附到牙齿表面或口腔表面的表面上的粘合剂。合适的粘合剂包括但不限于皮肤、齿龈和粘膜粘合剂,并且应该能够抵挡口腔环境中水分、化学物质和酶足够长时间,以使口腔护理活性物质和/或漂白剂起效,但随后是可溶解和/或可生物降解的。例如合适的粘合剂可包括水溶性聚合物、疏水和/或非水溶性聚合物、压力和湿气敏感的粘合剂,如接触口腔环境,例如口腔中水份、化学物质或酶等的影响变得有粘性的干粘合剂。合适的粘合剂包括天然树胶、合成树脂、天然或合成橡胶,以上列出为“增稠剂”的那些树胶和聚合物和用于已知胶带中的这类各种其它粘性物质,它们从US2,835,628得知。

[0266] 递送载体,诸如条带,如例如图1至4所示,可由本领域已知的几种制膜方法形成。例如,聚乙烯条带由喷吹或浇铸的方法制成。其它方法也是可行的,包括挤出法或不会影响材料条抗挠刚度的方法。此外,将第二层形成到条带的本发明组合物可在条带加工期间结合到条带上和/或本发明组合物可以为条带上的层压层。如上文所公开的附接到此类递送体系的条的第二层包含安全有效量的本文所述的组合物。

[0267] 此外,递送体系可包括任选的防粘衬。此类防粘衬可由任何以下物质形成,所述物质表现出的与第二层组合物的亲和力小于第二层组合物表现出的与本身和与第一层材料条的亲和力。防粘衬包括刚性片状物质,例如聚乙烯、纸、聚酯、或其它材料,该物质涂有不粘型材料。可将防粘衬件切成基本和材料条相同的尺寸和形状,或者可将防粘衬件切成比材料条大,从而方便使用者从材料条分离衬件材料。防粘衬由易碎的材料构成使得其在条弯曲时能裂开,或者其由多片材料或由一片有刻痕的材料构成。可供选择地,防粘衬可以是两片对折形式的,例如典型的粘合绷带设计。适用作剥离剂的材料的描述可见于Kirk-Othmer,Encyclopedia of Chemical Technology,第四版,第21卷,第207-218页中。

[0268] 例如,递送载体可以是可永久性变形的材料条带,其具有使得材料条带在小于约250,000帕斯卡的压力下经由永久性变形基本上适形于牙齿的形状的屈服点和厚度,因为已发现,佩戴者将使用具有约一平方厘米表面积的一个指尖将条带压在每个牙齿上。它们

通常以在约100,000帕斯卡至约250,000帕斯卡范围内的典型施加压力,将力施加在每个牙齿处并持续一秒或更少。

[0269] 具体地,材料条带具有粘弹特性,这使得其能够蠕变以及弯曲,以便适形于若干个牙齿和佩戴者嘴部的弧形部分周围。重要的是在由佩戴者施加的最小法向力下发生必要的永久性变形。

[0270] 半固体多相口腔组合物也可施用于牙齿表面,并且可在可变形条带成形之前或之后用可变形条带覆盖。除此之外或另选地,半固体多相口腔组合物可作为预涂层形式施用于可变形条带并且可在可变形条带成形之前或之后连同条带一起施用于牙齿表面,其中条带被施用为使得当递送体系被置于牙齿表面上时,半固体多相口腔组合物接触牙齿表面,从而在牙齿表面上提供活性物质。此外或另选地,可以足以使递送载体成形的力将可变形材料条施加于牙齿,使得其至少部分地适用于牙齿的形状,然后可从牙齿表面移除成形的材料条,所述口腔护理组合物可施用于成形的材料条,并且成形的材料条可重新施用于牙齿表面使得其至少部分地施用于牙齿的形状并且接触紧贴牙齿表面的口腔护理组合物。如果将可变形条带连同半固体多相口腔组合物一起施用于牙齿表面,则半固体多相口腔组合物还可包含粘合剂以将递送体系保持在适当位置并持续足够的时间,从而允许半固体多相口腔组合物的活性物质作用于所述表面。如果与可变形条带一起使用,则半固体多相口腔组合物可具有足以承受被施加以使可变形材料条带成形的法向力的挤出阻力,使得在可变形材料条带手动成形期间,所述物质基本上不从可变形材料条带与表面之间挤出。所谓“基本上从……挤出”是指至少50％或更多的半固体多相口腔组合物从可变形材料条带与牙齿和相邻软组织表面之间挤出。

[0271] 所述可变形材料条带可由永久可变形材料,诸如蜡、腻子、锡或箔,以单个层或层或材料的组合,诸如层合体形式制成。具体地,可变形条带可以为蜡,诸如#165片状蜡,其由Cleveland,Ohio的Freeman Mfg.&Supply Co.配制和制造。该具体的蜡在约133,000帕斯卡的压力下易于适形于牙齿的形状,这是当穿着者在约1平方厘米的面积上施加约3磅(1.36kg)的法向力时产生的压力。可变形材料条带可具有约0.8mm的标称膜厚度,其中可变形带可以是基本上平坦的和具有圆角的矩形形状。可变形材料条带可具有长度,所述长度足以覆盖多颗相邻牙齿,同时适形于所述佩戴者口腔的曲线和相邻牙齿之间的空隙。如果可变形材料条带包含涂覆于其上的半固体多相口腔组合物,则半固体多相口腔组合物可具有小于约1.5mm的总体厚度。如本文所公开的可变形条带也可用作图1至图4所示的材料条带12的材料。因此,如上文例如关于图1至4所述的材料条带的一般特征也可适用于可变形材料条带。此外,剥离衬垫和/或浅凹还可与可变形材料条组合。

[0272] 本发明的组合物可与包括牙托和/或泡沫材料的递送载体组合使用。牙托是美白领域中为人们所熟知的并且示例性牙托30示于图5中。用于制备牙托30的一般过程在本领域中为人们所知。牙医传统上利用三种牙科器具漂白牙齿。

[0273] 第一类为精确贴合口使用者齿弓的刚性器具。例如,制作藻酸盐印模,它能记录所有的牙齿表面和牙龈边缘区域,由此印模可迅速的制出铸模。如果需要贮存器,它通过在待处理的具体牙齿表面上的铸模上制造一层刚性材料来制备。然后使用常规技术可从改性的模中真空形成牙托。一旦形成,牙托优选地被修剪除去颊面和舌面上的牙龈边缘。应该留下足够的牙托材料以确保所有的牙齿被覆盖到在完工的和成斜角的牙托周边上的齿龈边缘

约$^{1}/_{4}$至约$^{1}/_{3}$mm内。牙托沿着牙间乳突切成扇形以使完成的牙托不覆盖它们。所有的牙托边缘优选光滑的形状,以便嘴唇和舌头感觉不到边缘突出。所得到的牙托提供了对使用者牙齿完美的贴合性,牙托任选带有贮存器或刚性材料置于铸模上的空间。牙托可由柔软透明的乙烯材料构成,其厚度为约0.1cm至约0.15cm。柔软材料使患者佩戴更舒适。硬度较高的材料(或更厚的塑性材料)也可被用以制造牙托。

[0274] 第二类刚性定制牙齿装置是一种“特大的”刚性定制牙齿装置。制造刚性的定制牙齿装置必须制造使用者牙弓印模的铸模,并加热和真空成形热塑性片以符合使用者牙弓的铸模。热塑性膜以刚性或半刚性片材的形式出售,并且提供多种尺寸和厚度。特大刚性牙齿装置的牙科技工室制造技术涉及用如冲模间隔材料或熟化的丙烯酸树脂(经熟化/微固化)在铸模上增大牙齿表面。接着热塑性片被加热并随即围绕牙弓的增大铸模真空成形。此方法的净效应导致“超大的”刚性定制牙齿装置。

[0275] 第三类很少使用的刚性定制牙齿装置是由层状材料加工成的刚性双层定制牙齿装置,从软多孔泡沫到刚性非多孔薄膜。这些双层压牙齿装置的无孔的、刚性的热塑性外壳包住并支持柔软多孔泡沫的内层。

[0276] 第四类牙托用一次性的U形软泡沫牙托代替刚性定制牙齿装置,该一次性牙托可以单个包装,并可以用预先测量好数量的本发明的组合物饱和。软泡沫材料通常是开孔的塑性材料。此类装置由位于Oxnard、Calif.的Cadco Dental Products以商品名VitalWhite™商购获得。™这些软泡沫牙托可包括背衬材料(例如闭孔塑性背衬材料)以最小化漂白剂从该装置中流出至口腔中,从而最小化患者的摄入和/或口腔组织的刺激。另选地,软泡沫牙托被无孔柔性聚合物包封,或者开孔泡沫附接到牙齿装置的前内壁和/或开孔泡沫附接到牙齿装置的后内壁。那些本领域的普通技术人员将容易认识和意识到,本组合物必须足够粘稠得不轻易流出泡沫的开孔结构之间,并且必须足够稀得以长时间缓慢流经开孔泡沫。换句话讲,开孔泡沫材料具有相对于组合物粘度大小的内部结构间隔,并且能够使组合物流过。

[0277] 闭孔材料的示例是闭孔聚烯烃泡沫,其由Lawrence、Mass.的Sekisui America Corporation,Voltek分部以商品名Volora出售,其厚度为1/32″至1/8″。闭孔材料也包括柔性聚合材料。开孔材料的示例是开孔聚乙烯泡沫,其由Hyannis,Mass.的Packaging Industries Group,Inc.,Sentinel Foam Products分部,以商品名Opcell出售,其厚度为1/16″至3/8″。可用于本发明的其他开孔泡沫包括亲水的开孔泡沫材料如水凝胶聚合物(如Medicell™泡沫,购自Hydromer、Inc.Branchburg、J.J.)。开孔泡沫也是用试剂吸收以赋予流体高吸收性的亲水开孔泡沫材料,例如用多种试剂化学吸收的聚氨酯或聚乙烯吡咯烷酮。

[0278] 本发明的半固体多相口腔组合物的制备

[0279] 主要地,颗粒半固体分散体的制备是本领域熟知的,并且任何合适的制造方法可用于制备可呈颗粒半固体分散体的形式的半固体多相口腔组合物。一般来讲,将这些组分分成亲水性的那些和疏水性的那些。然后将两相混合,如果需要在加热条件下进行,并且搅拌产物,然后任选地冷却。在合并各相之后,可通过各种方法搅拌或剪切可呈颗粒半固体分散体形式的本发明的半固体多相口腔组合物,所述方法包括摇动、间歇摇动、高剪切混合或通过使用高速混合器、共混机、胶体磨、均质器或超声技术。

[0280] 如本文所公开的可呈颗粒半固体分散体形式的半固体多相口腔组合物可如下制备:制备亲水性漂白剂颗粒和疏水相;将亲水性漂白剂颗粒和疏水相在混合容器中合并,并利用本领域已知的任何方法充分混合,例如,Speedmixer(得自Flacktek Inc.,Landrum,SC)可用于制备本发明的可呈颗粒半固体分散体形式的半固体多相口腔组合物。Speedmixer™系列的混合程序基于使用双不对称离心混合的混合杯的双重旋转。这种作用在不同水平上的离心力的组合使得整个杯子能够非常快速地混合。任选地,如果需要,可加热组合物以有利于混合。持续搅拌所述组合物直至均匀。当活性物质以固体颗粒形式包含时,添加任选的粘度调节剂如二氧化硅可适于保持颗粒分散和悬浮于组合物中。根据需要,还可以将风味剂或甜味剂加入组合物的一个相中。然后,根据需要,可将组合物加入递送载体。

[0281] 半固体多相口腔组合物假想制剂实施例

[0282] 以下非限制性假想制剂实施例进一步描述了预期在本发明范围内的实施方案。在不背离本发明范围的情况下,这些实施例的很多变化是可能的。

[0283] 假想制剂实施例I

[0284] 假想制剂实施例I可使用上文所公开的任何合适的程序制备,并且用过氧化脲配制。这些实施例示出了可在以下情况下制备的组合物:1)总体组合物中的过氧化脲的浓度在0.0277%至33.1872%的范围内,2)总体组合物中的H_2O_2(掺入过氧化脲中)的浓度在0.01%至12%的范围内,以及3)存在于亲水性漂白剂颗粒中的H_2O_2的重量百分比浓度与存在于总体组合物中的H_2O_2的重量百分比浓度的比率在3.01至3615.85的范围内。

[0285]

假想制剂实施例I	A(重量%)	B(重量%)	C(重量%)	D(重量%)	E(重量%)	F(重量%)	G(重量%)
过氧化脲[1]	33.1872	16.5936	8.2968	5.5312	2.7656	0.2766	0.0277
凡士林[2]	66.8128	83.4064	91.7032	94.4688	97.2344	99.7234	99.9723
总计	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
总口腔组合物中的H_2O_2%(计算值)	12.00	6.00	3.00	2.00	1.00	0.10	0.01
过氧化脲中的H_2O_2%#	36.16	36.16	36.16	36.16	36.16	36.16	36.16
比率*	3.01	6.03	12.05	18.08	36.16	361.59	3615.85

[0286] *存在于亲水性漂白剂颗粒中的H_2O_2的重量百分比浓度与存在于总体组合物中的H_2O_2的重量百分比浓度的比率

[0287] #由分子式计算的理论值

[0288] 1尿素过氧化氢加合物,目录号L13940,得自Alfa Aesar,Ward Hill,MA。按照供应商提供的安全数据表,在20℃处的水中溶解度为800克/升(80份/100份水)。通过具有425微米开口的美国标准测试筛40号进行筛分。

[0289] 2G-2218级,得自Sonneborn,LLC.,Parsippany,NJ

[0290] 假想制剂实施例II

[0291] 假想制剂实施例II可使用上文所公开的任何合适的程序制备,并且用过氧化脲配制。这些实施例示出了可在以下情况下制备的组合物:1)总体组合物中的过氧化氢与聚乙

烯吡咯烷酮(PVP)聚合物的复合物的浓度在0.0541％至64.8649％的范围内,2)总体组合物中的H_2O_2(掺入过氧化氢与聚乙烯吡咯烷酮(PVP)聚合物的复合物中)的浓度在0.01％至12％的范围内,以及3)存在于亲水性漂白剂颗粒中的H_2O_2的重量百分比浓度与存在于总体组合物中的H_2O_2的重量百分比浓度的比率在1.54至1850的范围内。

[0292]

假想制剂实施例 II	A（重量%）	B（重量%）	C（重量%）	D（重量%）	E（重量%）	F（重量%）	G（重量%）
H_2O_2 与 PVP 聚合物的复合物 [1]	64.8649	32.4324	16.2162	10.8108	5.4054	0.5405	0.0541
凡士林 [2]	35.1351	67.5676	83.7838	89.1892	94.5946	99.4595	99.9459
总计	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
总口腔组合物中的 H_2O_2%（计算值）	12.00	6.00	3.00	2.00	1.00	0.10	0.01
H2O2 与 PVP 聚合物的复合物中的 H_2O_2%[#]	18.50	18.50	18.50	18.50	18.50	18.50	18.50
比率*	1.54	3.08	6.17	9.25	18.50	185.00	1850.00

[0293] *存在于亲水性漂白剂颗粒中的H_2O_2的重量百分比浓度与存在于总体组合物中的H_2O_2的重量百分比浓度的比率

[0294] #供应商手册提供的范围中值

[0295] 1Peroxydone K-30,得自Ashland Global Specialty Chemicals Inc.,Covington,KY。通过具有425微米开口的美国标准测试筛40号进行筛分。

[0296] 2G-2218级,得自Sonneborn,LLC.,Parsippany,NJ

[0297] 使用组合物和/或递送体系的方法

[0298] 本发明可在牙科诊所中由牙科专业人士应用于消费者的牙齿上,也可由消费者在家中使用。一般来讲,推荐的处理时间是足以实现美白的一段时间。

[0299] 在实施本发明时,使用者向一个或多个牙齿施用包含漂白剂的本文的组合物,以获得期望的效果,诸如美白。所述组合物可用涂刷装置、注射器或单位剂量注射器、挤压管、刷子、笔或刷尖涂敷器、鹿脚涂敷器拭子、唇彩涂抹器、施用后移除的条、施用后移除的托盘、或者甚至用手指涂覆。所述组合物还可与递送载体如材料条带、牙托和/或海绵材料组合,然后再施用于牙齿。在优选的实施方案中,当施用于牙齿时,本文的组合物或递送体系几乎无法察觉。在经过所需的时间段后,通过擦拭、刷洗或冲洗口腔表面可容易地除去任何残余的组合物。

[0300] 一般来讲,不需要在施用本发明的组合物之前准备牙齿。例如,使用者可选择在施用本发明的组合物之前刷齿或漱口,但在施用前口腔表面既不需要清洁,也不需要用唾液或水过渡润湿。然而,据信如果施用之前牙齿是干燥的,在牙釉表面的粘附将被改善。

[0301] 牙托器具可如下使用。使用者或牙科专业人士将本组合物分散在软或刚性牙科器具中,然后参与者将器具置于参与者的齿弓上(或将装置贴合在他或她的牙齿上以保持牙托处于适当位置)。一般来讲,推荐的处理时间是如上文所公开的足以实现美白的一段时间。在处理时间的末期,除去牙科器具,用水清洁以除去所有剩余的组合物,然后储存直到

下次使用。

[0302] 上述组合物和递送体系可组合在试剂盒中,所述试剂盒包括:1.本发明的组合物和2.使用说明;或者其包括:1.本发明的组合物,2.使用说明,和3.递送载体。另外,如果齿应由电磁辐射进行辐射,则试剂盒还可包括适当波长的电磁辐射源和使用说明,使得消费者可以方便的方式使用所述试剂盒。

[0303] 任选的电磁辐射处理

[0304] 如本文所公开的半固体多相口腔组合物可用于美白牙齿和/或去除牙齿表面的污渍。此外,可通过将合适波长的电磁辐射导向至少一个牙齿来进一步增加美白功效。适于提供此类电磁辐射的装置如图6所示。合适的波长可以为对应于牙齿和/或待漂白的牙齿污渍的最大吸收带的任何波长。例如,半固体多相口腔组合物可用具有在约200nm至约1200nm范围内的一种或多种波长的电磁辐射进行辐射。电磁辐射可导向至少一个牙齿。此外,可照射多于一个牙齿。具体地讲,电磁辐射可具有在约400、405、410、415、420、425、430、435、440、或445、446nm至约450、455、460、465、470、475、480、481、485、490、495、或500nm范围内的波长下的峰值强度,所述波长或者为更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。更具体地,电磁辐射在约425nm至约475nm、约445nm至约465nm范围内的波长处具有峰值强度,或者其中电磁辐射的峰值强度波长类似于污渍吸收最大电磁辐射的波长。电磁辐射可在组合物的部分或全部佩戴时间中导向至少一个牙齿;或在组合物已从牙齿移除之后。电磁辐射可施用至少足以美白的时间段,例如至少约1分钟,例如至少约5分钟,例如至少约10分钟。电磁辐射可使用US 2013/0295525中所公开的程序来施用。优选地,将如本文所公开的半固体多相口腔组合物施用于至少一个牙齿并在所述至少一个牙齿上保持第一时间段;在第一段时间之后,将电磁辐射导向至少一个牙齿并持续第二时间段,其中第一时间段具有大于50%,优选地80%的第一和第二时间段的总持续时间的持续时间;并且最后,将半固体多相口腔组合物从所述至少一个牙齿去除。

[0305] 适宜的电磁辐射源包括本文在标题为“临床方案”的部分中描述的来源。

[0306] 如本文所公开的半固体多相口腔组合物对于波长为约400nm至约500nm的电磁辐射可以为透明的或半透明的。例如,在以约0.0001cm、0.001cm或0.01cm至约0.01cm、0.1cm或0.5cm厚的厚度施用时,如本文所公开的半固体多相口腔组合物允许约10%、20%或30%至约40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%的约400nm至约500nm的电磁辐射穿过,如通过分光光度计测得。具体地,当半固体多相口腔组合物以约0.1cm的厚度施用时,约80%至约100%的约400nm至约500nm的电磁辐射穿过,如通过分光光度计测得。当以约0.0001克、0.001克或0.01克至约0.01克、0.1克、1克或5克的量施用于表面积为约5cm^2至约20cm^2的递送载体或牙托上时,如本文所公开的半固体多相口腔组合物可允许约10%、20%或30%至约40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%的约400nm至约500nm的电磁辐射穿过。

[0307] 在约400nm至约500nm的波长范围内,撞击在牙齿表面或载体(其可以为条带)的外表面上的电磁辐射波的强度可以在约5、10、25、50、75或100mW/cm2至约500、250、225、205、200、175、150、125、100、75、50、25、10或5mW/cm2的范围内,或者更窄并且落入此类更宽数值范围内的任何其他数值范围,如同此类更窄的数值范围全部在本文中明确地写出。

[0308] 测量电磁辐射强度的程序

[0309] 电磁辐射的强度可使用光度计(得自Ocean Optics的USB 2000+)测量,所述光度计连接到UV-VIS 200微光纤电缆,其尖端处具有余弦校正器(得自Ocean Optics的OP 200-2-UV-VIS)。所述光度计连接至运行光度计软件(得自Ocean Optics的Oceanview 1.3.4)的计算机。将光纤电缆的尖端保持指向在待测量光强度的位置处的光源。在检测器表面收集的光子通过光纤电缆引导到光度计(CCD)中的电耦装置。CCD计算在200nm至1100nm的每个波长下在预定时间段期间到达CCD的光子,并使用软件算法将这些光子计数转换为光谱辐照度(mW/cm^2/nm)。通过软件将光谱辐照度从200nm到1100nm积分,以产生绝对辐照度(mW/cm^2),其是200nm至1100nm的电磁辐射的强度。通过软件将光谱辐照度从400nm到500nm积分,以产生绝对辐照度(mW/cm^2),其是400nm至500nm的电磁辐射的强度。

[0310] 为了方便消费者,如本文所公开的半固体多相口腔组合物可以作为试剂盒提供,该试剂盒包括如本文所公开的漂白组合物、用于更容易地施用的递送载体、发出合适波长的电磁辐射的电磁辐射源、以及使用说明书。

[0311] 本发明组合物可用于人和其它动物(例如宠物、动物园动物或家畜)应用。

[0312] 实施例

[0313] 以下非限制性实施例进一步叙述本发明范围内的优选实施方案。在不背离本发明范围的情况下,这些实施例的很多变化是可能的。除非另有说明,否则所有实施例均在室温(RT)和大气压下进行。如先前或下文所述制备这些半固体多相口腔组合物。

[0314] 半固体多相组合物的制备

[0315] 通过称量过氧化脲(实施例I)或过氧化氢与聚乙烯吡咯烷酮聚合物的复合物(实施例II)(亲水性漂白剂颗粒)和凡士林放入Speedmixer容器(“Max 300Long Cup Translucent”,产品编号501 218t,得自Flacktek Inc.,Landrum,SC)中,并在Speedmixer中以800RPM搅拌5秒,以1200RPM搅拌5秒,并且以1950RPM搅拌2分钟,以制备500克批量的实施例I和II。然后用塑料刮刀刮下容器的壁,并将内容物搅拌第二次,以800RPM搅拌5秒,以1200RPM搅拌5秒,并且以1950RPM搅拌2分钟。然后用塑料刮刀刮下容器的壁,并将内容物搅拌第三次,以800RPM搅拌5秒,以1200RPM搅拌5秒,并且以1950RPM搅拌2分钟。

[0316] 通过称量过氧化氢与聚乙烯吡咯烷酮聚合物的复合物(亲水性漂白剂颗粒)和凡士林放入Speedmixer容器(“Max 100Long Cup Translucent”,产品编号501 221Lt,得自Flacktek Inc.,Landrum,SC)中,并在Speedmixer中以800RPM搅拌5秒,以1200RPM搅拌5秒,并且以1950RPM搅拌2分钟,以制备50克批量的实施例II。然后用塑料刮刀刮下容器的壁,并将内容物搅拌第二次,以800RPM搅拌5秒,以1200RPM搅拌5秒,并且以1950RPM搅拌2分钟。然后用塑料刮刀刮下容器的壁,并将内容物搅拌第三次,以800RPM搅拌5秒,以1200RPM搅拌5秒,并且以1950RPM搅拌2分钟。

[0317] 通过称量过氧化氢与聚乙烯吡咯烷酮聚合物的复合物(亲水性漂白剂颗粒)、碳酸氢钠、矿物油和凡士林放入Speedmixer容器(“Max 100Long Cup Translucent”,产品编号501 221Lt,得自Flacktek Inc.,Landrum,SC)中,并在Speedmixer中以800RPM搅拌5秒,以1200RPM搅拌5秒,并且以1950RPM搅拌2分钟,以制备50克批量的实施例III。然后用塑料刮刀刮下容器的壁,并将内容物搅拌第二次,以800RPM搅拌5秒,以1200RPM搅拌5秒,并且以1950RPM搅拌2分钟。然后用塑料刮刀刮下容器的壁,并将内容物搅拌第三次,以800RPM搅拌5秒,以1200RPM搅拌5秒,并且以1950RPM搅拌2分钟。

[0318] 实施例I-III的汇总提供于表1中。

[0319] 表I:实施例I至III

[0320]

	实施例 I（重量%）	实施例 II（重量%）	实施例 III（重量%）
过氧化脲[1]	8.4746	-	
过氧化氢（H_2O_2）与聚乙烯吡咯烷酮（PVP）聚合物的复合物[2]	-	16.2162	16.2162
凡士林[3]	91.5254	83.7838	15.1352
碳酸氢钠[4]	-	-	48.6486
矿物油[5]	-	-	20.0000
总计	100.00	100.00	100.00
H_2O_2%	3.0	3.0	3.0
过氧化脲（实施例 I）或 H_2O_2 与 PVP 的复合物	80	>40	>40

[0321]

（实施例 II 和 III）在水中的溶解度（每 100 重量份水的重量份数）			

[0322] 1尿素过氧化氢加合物,目录号L13940,得自Alfa Aesar,Ward Hill,MA。按照供应商提供的安全数据表,在20℃处的水中溶解度为800克/升(80份/100份水)。通过具有425微米开口的美国标准测试筛40号进行筛分。

[0323] 2Peroxydone K-30,得自Ashland Global Specialty Chemicals Inc.,Covington,KY。溶解度>40份/100份水(由得自供应商的关于聚乙烯吡咯烷酮聚合物K-30的产品数据表中提供的信息估计)。通过具有425微米开口的美国标准测试筛40号进行筛分。

[0324] 3G-2218级,得自Sonneborn,LLC.,Parsippany,NJ

[0325] 4USP No.2级,得自Genesis Specialty Alkali LLC,Philadelphia,PA

[0326] 5Kaydol石蜡油级,得自Sonneborn,LLC.,Parsippany,NJ

[0327] 比较例I

[0328] 通过称量过碳酸钠(亲水性漂白剂颗粒)和凡士林放入Speedmixer容器(“Max 300Long Cup Translucent”,产品编号501 218t,得自Flacktek Inc.,Landrum,SC)中,并在Speedmixer中以800RPM搅拌5秒,以1200RPM搅拌5秒,并且以1950RPM搅拌2分钟,以制备500克批量的比较例I。然后用塑料刮刀刮下容器的壁,并将内容物搅拌第二次,以800RPM搅拌5秒,以1200RPM搅拌5秒,并且以1950RPM搅拌2分钟。然后用塑料刮刀刮下容器的壁,并将内容物搅拌第三次,以800RPM搅拌5秒,以1200RPM搅拌5秒,并且以1950RPM搅拌2分钟。比较例I的汇总提供于表II中。

[0329] 表II:比较例I

[0330]

比较例I	(重量%)
过碳酸钠[1]	9.2320
凡士林[2]	90.7680
总计	100.00
总口腔组合物中的H_2O_2%(计算值)	3.0
过碳酸钠中的H_2O_2%(由分子式计算的理论值)	32.50
比率*	10.84

过碳酸钠在水中的溶解度(每100重量份水的重量份数)	15

[0331] *存在于亲水性漂白剂颗粒中的H_2O_2的重量百分比浓度与存在于总体组合物中的H_2O_2的重量百分比浓度的比率

[0332] 1过碳酸钠,目录号A16045,得自Alfa Aesar,Ward Hill,MA。水中溶解度为150克/升(15份/100份水)-来自2018年5月21日发布的维基百科的信息。通过具有425微米开口的美国标准测试筛40号进行筛分。

[0333] 2G-2218级,得自Sonneborn,LLC.,Parsippany,NJ

[0334] 比较例II

[0335] 比较例II是可商购获得的Crest Whitestrips牙贴白产品,其具有5.25%的H2O2(得自Procter&Gamble,Cincinnati,OH,USA)。这是包含5.25%过氧化氢(H_2O_2)的含水凝胶;并且因此它是含水凝胶,所以存在于水相中的H2O2重量百分比浓度与存在于总体组合物中的H2O2重量百分比浓度的比率是1。

[0336] 除非另有说明,否则所有实施例均在室温(RT)和大气压下进行。

[0337] 测量漂白功效的体外程序

[0338] 1.从人切牙的前表面切出圆盘(7.5mm至7.8mm直径×1.2mm至1.3mm厚度)。使颊面完整,并且使已从牙齿切出的舌面变平。将牙盘浸泡在玻璃小瓶中满足USP规格的15ml至20ml水中并持续至少24小时。对总共12个牙齿重复该过程。使用手持式分光光度计Konica Minolta 700d,在分开的三天测量12个牙盘的基线L*和b*,并且对所有三天的值取平均值。

[0339] 2.用待评估的组合物处理一组12个牙盘。具体地,从临床方案中指定的相同聚乙烯条带切割约19.1mm直径的圆盘。将约0.05克的组合物以约9.5mm直径的圆盘施用于该聚乙烯盘。从水中取出牙盘并将组合物和聚乙烯盘放置在牙盘的颊面上,同时其仍然是润湿的,使得组合物被夹置在牙盘与聚乙烯盘之间。仅向聚乙烯盘上施加轻微的压力以模拟被定位在牙齿上的条带。将该夹心结构放置在设定为约34℃的烘箱中(以模拟上颌前牙的颊面的条件)保持约60分钟。

[0340] 3.如果半固体多相口腔组合物与电磁辐射一起使用:

[0341] •在用半固体多相口腔组合物处理50分钟之后,将电磁辐射施加到牙盘的颊面10分钟,

[0342] •将电磁辐射朝向牙盘引导通过条带并且通过半固体多相口腔组合物。

[0343] •电磁辐射经由连接到峰值强度波长为455nm的高功率LED(型号M455F1,得自Thorlabs,Newton,NJ,USA)的光纤电缆(型号M71L01,得自Thorlabs,Newton,NJ,USA)递送。使用LED驱动器(型号DC2100,或与DC4100-HUB配对的DC4104,得自Thorlabs,Newton,NJ,USA)以1000mA运行LED。光纤电缆的出口端被安装为有助于电磁辐射可再现地紧贴条带的外表面定位。光纤电缆的出口端距离牙齿表面约7mm。以该距离在电磁辐射锥体的中心轴线处测量的400nm至500nm的电磁辐射的强度需要为约175mW/cm^2至约225mW/cm^2,如通过本文所公开的方法测得。

[0344] •对每个牙盘施加该辐射约10分钟。

[0345] 4.一旦用半固体多相口腔组合物完成60分钟的处理,就移除聚乙烯盘,并且使用纸巾和水去除牙盘上的残余组合物。

[0346] 5.在每次处理后,将牙盘浸泡在玻璃小瓶中满足USP规格的15ml至20ml水中并持

续至少约24小时。

[0347] 6.最后,测量处理后b*。这在分开的三天完成,并且对所有三天取平均值。

[0348] 7.计算黄度自基线的平均变化(Δb*)。

[0349] 漂白功效

[0350] 在条带上递送并与电磁辐射源一起使用并且根据体外程序测量的实施例I-III和比较例I的漂白功效列于表3中。

[0351] 表3:漂白功效

[0352]

	实施例 I	实施例 II	实施例 III	比较例 I
H_2O_2%	3	3	3	3
亲水性颗粒	过氧化脲	PVP 过氧化物	PVP 过氧化物(与碳酸氢钠混合)	过碳酸钠
H_2O 中的颗粒溶解度	80	>40	>40	15

[0353]

疏水相	凡士林	凡士林	凡士林 矿物油	凡士林
(-Δb*)	-3.11	-2.57	-5.07	-0.84

[0354] 表3示出实施例-I与比较例I相比实现了较大的黄度降低(-Δb*)。

[0355] 这些结果清楚地表明实施例-I(用过氧化脲制备)与比较例I(用过碳酸钠制备)相比的令人惊讶的高功效,即使两种组合物具有相同含量的H2O2(3%)。

[0356] 具体地,这些结果清楚地表明用在100重量份的水中具有80重量份溶解度的亲水性漂白剂颗粒(过氧化脲)制备的组合物(实施例I)与用在100重量份的水中仅具有15重量份溶解度的亲水性漂白剂颗粒(过碳酸钠)制备的组合物(比较例I)相比的令人惊讶的高功效,即使两种组合物具有相同含量的H2O2(3%)。

[0357] 这些结果清楚地表明,亲水性漂白剂颗粒的溶解度对漂白功效具有令人惊讶的巨大影响。

[0358] 表3还示出,实施例II[用在100重量份的水中溶解度>40重量份的亲水性漂白剂颗粒(过氧化氢与聚乙烯吡咯烷酮聚合物的复合物)制备]实现了2.57的令人惊讶的黄度的大幅降低(-Δb*),而比较例I[用在100重量份的水中仅具有15重量份溶解度的亲水性漂白剂颗粒(过碳酸钠)制备]实现了仅0.84的黄度降低(-Δb*),即使两种组合物具有相同含量的H_2O_2(3%)。这些结果清楚地表明,亲水性漂白剂颗粒的溶解度对漂白功效具有令人惊讶的巨大影响。

[0359] 表3还示出实施例III与实施例II相比实现了较大的黄度降低(-Δb*)。这些结果清楚地表明实施例III(用过氧化氢与聚乙烯吡咯烷酮聚合物的复合物与碳酸氢钠混合而制备)与实施例II(用过氧化氢与聚乙烯吡咯烷酮聚合物的复合物制备,但不含碳酸氢钠)相比的令人惊讶的高功效,即使两种组合物具有相同含量的H_2O_2(3%)。具体地,这些结果清楚地表明用混合在相同组合物中的通常彼此不相容的两种或更多种口腔护理活性剂制备的组合物(实施例III)与仅用一种口腔护理活性剂制备的组合物(实施例II)相比的令人惊讶的高功效。这些结果还清楚地表明,当与亲水性漂白剂颗粒混合时,碳酸氢钠对漂白功效具有令人惊讶的巨大影响。

[0360] 实施例II和比较例II的临床漂白功效

[0361] 根据本文指定的临床方案测量实施例II的漂白功效。具体地,这是对从未进行过专业、非处方或研究性牙齿漂白处理的成人进行的单中心临床研究。所有参与者均是至少18岁,其具有全部四个可测量的上颌切牙,并且没有自我报告的牙齿过敏。

[0362] • 实施例II(20个参与者,平均L*为72.7并且平均b*为15.4)

[0363] 使用聚乙烯条带作为递送载体,每日一次用口腔组合物处理参与者的上颌前牙60分钟。聚乙烯条的尺寸为66mm×15mm并且厚度为0.0178mm。在施用于上颌前牙之前,将0.6克至0.8克的口腔组合物遍布施加在每个聚乙烯条带上。

[0364] 上颌条带和所有应用的分布由临床现场工作人员监督。对于每次处理,参与者均佩戴具有口腔组合物的条带,总共60分钟。在每个条带佩戴的50分钟之后,经训练的卫生员将电磁辐射施加到上颌前牙的面部表面10分钟。电磁辐射通过条带并通过口腔组合物导向牙齿。电磁辐射使用本文在标题为"临床方案"的部分中所述的电磁辐射的源来递送。在电磁辐射通过透明窗口朝向上颌前牙穿过的所述透明窗口的出口面处出射的电磁辐射的每个锥体的中心轴线处所测量的400nm至500nm的电磁辐射的强度被测量为约175mW/cm^2至约225mW/cm^2,如本文所公开的程序所测量的。在基线和第1次、第2次和第3次处理后的那天收集数字图像。

[0365] 用实施例II处理的参与者在所有测试时间点处相对于基线均展示出具有统计学显著性($p<0.001$)的黄度增量降低($-\Delta b^*$);此外,在第2次和第3次处理之后的那天,在该组中观察到亮度的增加(ΔL^*)并且($p<0.001$)。

[0366] 在临床研究中测量在含水凝胶中包含5.25%H_2O_2的最终浓度的第二比较组合物(比较例II-具有5.25%H_2O_2的Crest Whitestrips牙贴白产品)的漂白功效。具体地讲,比较例II的研究为受控的单一中心临床试验。目标群体是先前没有牙齿美白例示的成人参与者。用递送到聚乙烯条带上的具有5.25%H_2O_2的上述对比含水凝胶(比较例II)处理参与者。该组(20名参加者,平均L*为72.8并且平均b*为16.4)佩戴条带每天一次60分钟,并持续14天。数字图像在基线和第7次和第14次处理后的那天获得。佩戴在条带上递送的比较例II(具有5.25%H_2O_2的含水凝胶)并持续60分钟(与先前所述临床中的实施例II相同的时间长度)的组的结果示于表4中。

[0367] 表4:临床漂白功效

[0368]

黄度自基线的平均变化（Δb*）	实施例 II（包含约 3% H_2O_2 的本发明组合物）（递送到条带上并持续 60 分钟，并且与本文在标题为“临床方案”的部分中所述的电子辐射源一起使用）	比较例 II（包含约 5.25% H_2O_2 的含水凝胶）（递送到条带上并持续 60 分钟）
1 次处理后（第 2 天）	-1.14	-
2 次处理后（第 3 天）	-1.73	-
3 次处理后（第 4 天）	-2.61	-
7 次处理后（第 8 天）	-	-0.985
14 次处理后（第 15 天）	-	-1.43

[0369] 在7次处理后,比较例II(在条带上递送的具有5.25%H2O2的含水凝胶,持续60分钟)产生了-0.985的黄度平均变化,而实施例II(也在条带上递送,并与电磁辐射源一起使用)在仅1次处理后实现了-1.14的黄度平均变化,尽管它与比较例II中使用的含水凝胶相比具有较低的H2O2浓度(3%H2O2相对于5.25%H2O2)。类似地,在14次处理后,比较例II产生了-1.43的黄度平均变化,而实施例II在仅2次处理后实现了-1.73的黄度平均变化,尽管它与含水凝胶相比具有较低的H2O2浓度(3%H2O2相对于5.25%H2O2)。这些结果还清楚地表明实施例II(在条带上递送并与如本文所公开的电磁辐射源一起使用)的令人惊讶的高功效,尽管它与比较例II中使用的比较含水凝胶相比具有较低的H2O2浓度(3%H2O2相对于5.25%H2O2)。

[0370] 本文所公开的量纲和值不应理解为严格限于所引用的精确数值。相反,除非另外指明,否则每个此类量纲旨在表示所述值以及围绕该值功能上等同的范围。例如,公开为“40mm”的量纲旨在表示“约40mm”。

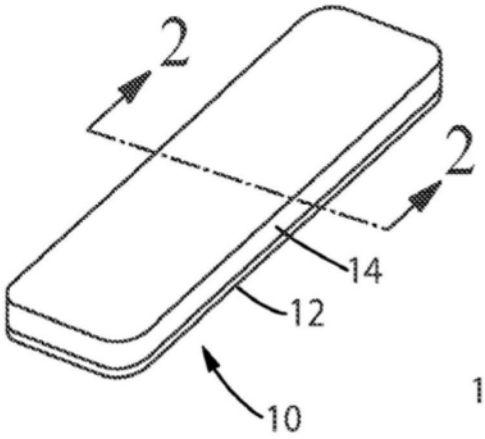


图1

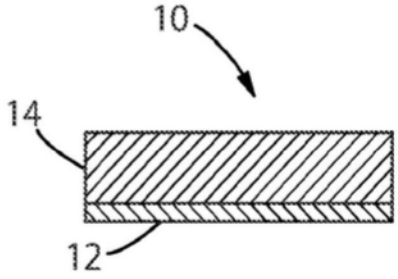


图2

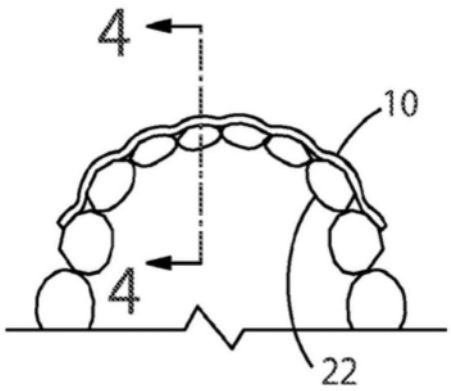


图3

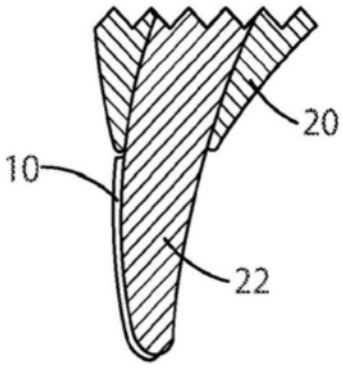


图4

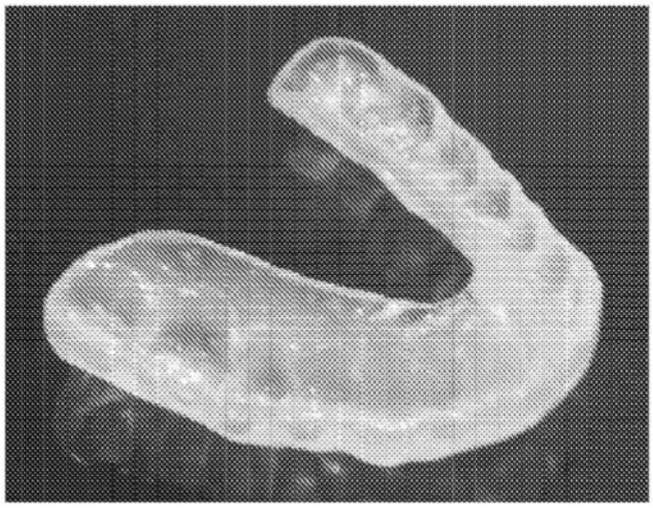


图5

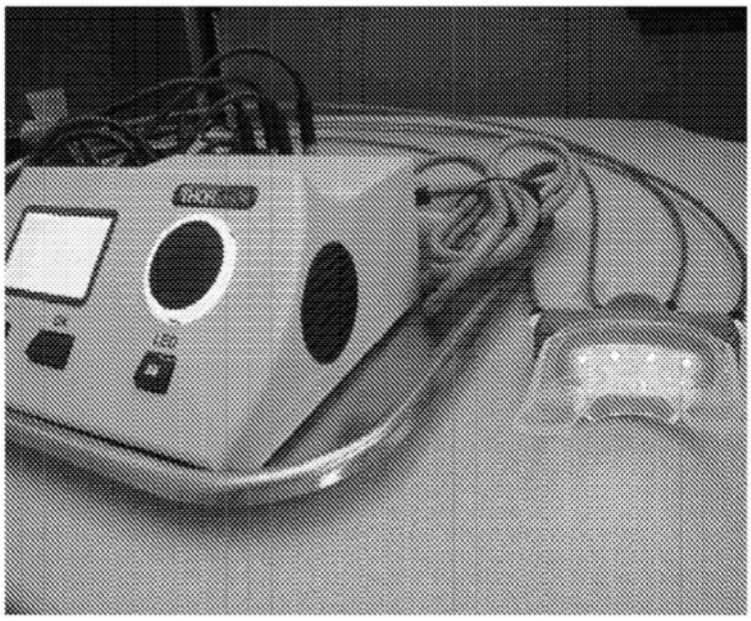


图6