



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107049818 A

(43)申请公布日 2017. 08. 18

(21)申请号 201610944578.1

A61K 8/22(2006.01)

(22)申请日 2011.04.29

A61Q 11/00(2006.01)

(30)优先权数据

12/771105 2010.04.30 US

(62)分案原申请数据

201180030010.4 2011.04.29

(71)申请人 克洛克斯科技公司

地址 加拿大魁北克省

(72)发明人 R.皮尔加利尼 N.劳皮斯

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 石克虎 万雪松

(51)Int.Cl.

A61K 8/49(2006.01)

A61K 8/36(2006.01)

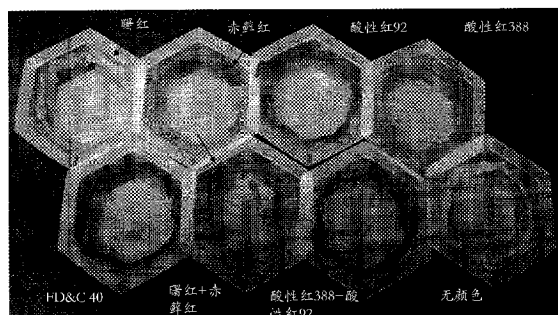
权利要求书1页 说明书14页 附图2页

(54)发明名称

可光活化的氧析出组合物和方法

(57)摘要

本发明涉及可光活化的氧析出组合物和方法。具体地,在此披露了能够迅速析出氧和/或活性氧的多种组合物,这些组合物通常包含一种氧化剂(例如,一种过氧化物)以及具有在大约400 nm与大约570 nm之间的发射波长的一种活化剂(例如,曙红B、曙红Y、或赤藓红B)。还描述了采用这些组合物来增白牙齿的方法、制造这些组合物的方法以及包含某些或部分这些组合物成分的试剂盒。



1. 一种用于体内增白病人牙龈中的牙齿增白组合物,该牙齿增白组合物包含:
一种氧化剂;
曙红Y;以及
一种加速剂、一种稳定剂、或两者。
2. 根据权利要求1所述的组合物,其中该组合物包含一种增稠剂。
3. 根据权利要求1或2所述的组合物,其中该增稠剂是二氧化硅和/或粒径小于一微米的气相二氧化硅。
4. 根据权利要求1至3中任一项所述的组合物,其中该组合物包含一种亲水胶凝剂。
5. 根据权利要求1至4中任一项所述的组合物,其中该组合物的pH值是在大约4与大约10之间。
6. 根据权利要求1至5中任一项所述的组合物,其中将该组合物用于体内增白病人的牙龈中的牙齿。
7. 一种用于体内增白病人的牙龈中的牙齿的方法,该用于牙齿增白的方法由以下步骤组成:
将一种牙齿增白组合物施用于至少一颗牙齿上,该组合物包含:
一种氧化剂;以及
曙红Y;并且
将该牙齿增白组合物暴露于光化性光持续在5秒与10分钟之间的一段时间。
8. 根据权利要求7所述的方法,其中将牙齿暴露于光持续5分钟与10分钟之间的一段时间。
9. 根据权利要求7或8所述的方法,其中每次施用将牙齿暴露于该牙齿增白组合物持续5秒以下。
10. 根据权利要求7至9中任一项所述的方法,其中将牙齿暴露于光持续1分钟的一段时间。
11. 根据权利要求7至10中任一项所述的方法,其中将牙齿暴露于光持续30秒的一段时间。
12. 一种用于牙齿增白的试剂盒,包括:
根据权利要求1所述的一种组合物;以及
一个用于施用该组合物的装置。
13. 一种用于牙齿增白的试剂盒,包括:
根据权利要求1所述的一种组合物;以及
用于确定组合物施用时间以便实现增白效果的说明书。

可光活化的氧析出组合物和方法

[0001] 本专利申请是申请日为2011年4月29日,申请号为201180030010.4,同题的专利申请的分案申请。

[0002] 相关专利的交叉引用

[0003] 本申请要求2010年4月30日提交的美国专利申请序列号12/771,105的优先权并且是其继续申请,该美国专利申请是2006年11月9日提交的美国专利申请序列号11/598,206的部分继续申请,它们的内容通过引用结合在此。

技术领域

[0004] 本发明总体上涉及析出氧和/或活性氧的多种组合物,这些组合物在例如牙齿增白的多种应用中是有用的。更确切地说,本发明涉及可以被采用以提供所希望的增白效果(例如,至少两个增白色度)的多种牙齿增白组合物和试剂盒,这些牙齿增白组合物总暴露于光化性光大约5分钟以下并且不会导致显著的治疗后敏感症。

背景技术

[0005] 已经披露过氧化物和过氧酸化合物类,例如过氧化氢和过氧化氢脲在牙齿增白组合物中是有用的。已经采用了来自例如氩激光器的紫外光或可见光的应用,从而在将过氧化物组合物施用于牙齿之后加速增白。另外,已经描述了包含能够吸收光并把它转换成热或化学能的化合物的增白组合物,例如在授予Montgomery等人的美国专利号6,343,933中描述的金属-配体复合物以及金属螯合物前体。

[0006] 如例如在授予Banerjee等人的美国专利号6,485,709中所描述的,也已经采用了红色染料来吸收可见或紫外光能量并且在一种漂白组合物中产生热量。这个专利还描述了通过添加金属离子、或一种有机-金属酶(例如过氧化氢酶)来进一步增强此类组合物,或者通过使用高pH值(例如高于7)以便使过氧化氢不稳定或活化其分解的尝试。在授予Tarver的美国专利号6,030,222中也已经描述了包含紫色或蓝紫色染料以复染黄牙的牙齿增白组合物。如在授予Verheyen等人的WO 02/22097中所描述的,罗丹明B已经被采用于一种牙齿增白组合物中。

[0007] 然而,治疗后牙齿敏感症、以及牙齿增白组合物所需要的时间(典型地需要大约一个小时的时间或多次施用或两者)仍然是一个显著缺点。

发明内容

[0008] 本发明提供了新颖的组合物和方法,这些组合物析出氧和/或活性氧,并且能够例如在出人意外地短的时间内(例如1分钟以下至大约10分钟)增白牙齿而且具有最小的或没有治疗后敏感症。本发明部分地基于这样的发现,即,使用在此描述的这些染料显著加速了该增白过程。

[0009] 不希望受到任何特殊理论的束缚,至少是因为认为牙本质透射绿光而吸收蓝光,被认为这些染料的包含显著地增强本发明的这些组合物。因此,本发明的这些染料不仅在

牙齿表面对增白进行增强,而且可能使光透射到牙齿中以通过已经穿入牙齿表面的基团来增强着色剂的改变。

[0010] 本发明的另一个优点是这些组合物在仅仅应用一段短的时间(例如在一些实施方案中为1分钟)时就能有效。因此,由于例如过氧化氢渗透至牙髓组织导致的敏感症(例如牙髓炎症)可以被降至最低限度或被消除。本发明的另一个优点是这些组合物不需要产生热量的化合物,因此,与产生热量的化合物相关的不适可被降至最低或被消除。还有另一个优点是可以使用比例如罗丹明B的染料类的毒性小的染料(例如曙红)。

[0011] 在一个方面,本发明的特征在于一种牙齿增白组合物,该组合物包含一种氧化剂以及具有在大约400nm与大约570nm之间的发射波长的一种活化剂。

[0012] 在一个实施方案中,该活化剂能够发出绿光、蓝光或蓝绿光,和/或吸收绿光、蓝光或蓝绿光。在另一个实施方案中,该活化剂包括曙红(例如曙红Y、曙红B)、赤藓红、或两者。

[0013] 在另一个实施方案中,该组合物进一步包含一种稳定剂。在一个实施方案中,该稳定剂是乙酸钠。

[0014] 在一个实施方案中,该组合物进一步包含一种增稠剂。

[0015] 在一个实施方案中,该增稠剂是二氧化硅和/或粒径小于1微米的气相二氧化硅。

[0016] 在一个实施方案中,该组合物进一步包含一种亲水胶凝剂。

[0017] 在另一个实施方案中,该组合物进一步包含一种加速剂。在一些实施方案中,该加速剂包含过硼酸钠。

[0018] 在一个实施方案中,该组合物的pH值是在大约8与大约10之间。

[0019] 本发明的特征还在于一种用于牙齿增白的方法,该方法包括将本发明的牙齿增白组合物施用到至少一颗牙齿上,并且将该牙齿增白组合物暴露于光化性光使得牙齿可以被增白至少大约一个色度。在一个实施方案中,牙齿在少于大约10分钟内或在少于大约5分钟内被增白至少大约两个色度。

[0020] 在一个实施方案中,治疗后敏感症不显著或被消除。

[0021] 在一个实施方案中,每次应用时将牙齿暴露于该牙齿增白组合物持续5秒以下。

[0022] 本发明的特征还在于一种用于牙齿增白的试剂盒,该试剂盒包括本发明的一种牙齿增白组合物以及一个用于制备和/或施用该组合物的装置。

[0023] 本发明的特征还在于一种用于牙齿增白的试剂盒,该试剂盒包括本发明的一种牙齿增白组合物以及用于确定组合物施用时间以便实现所希望的增白效果的说明书。

[0024] 本发明的特征还在于一种用于牙齿增白的方法,该方法包括向至少一颗牙齿施用至少一次光化性光以及一种牙齿增白组合物,使得在总暴露于光化性光少于大约1分钟的情况下牙齿被增白至少大约两个色度。在一个实施方案中,在少于大约30秒内牙齿被增白至少大约三个色度。在另一个实施方案中,没有显著的治疗后敏感症。

附图说明

[0025] 图1示出了发光二极管(LED)暴露对于这些组合物的作用。图1展示了暴露于光化性光之前以及之后(见箭头),本发明的组合物与含有其他染料的其他组合物的比较。

[0026] 图2示出了从注射器挤出5小时后具有不同颜色的光敏促进剂。图2展示了在从一个混合注射器挤出后,经过5小时的一段时间之后,本发明的组合物与含有其他染料的其他

组合物的比较。

具体实施方案

[0027] 为了更清楚地和简明地描述本发明权利要求的主题,以下定义旨在为在以下书面说明、实例以及所附权利要求中使用的特定术语的含义提供指导。

[0028] 术语“加速剂”指的是能够加速和/或有助于基团生成的完成的任何试剂(例如过硼酸钠)。

[0029] 术语“光化性光”指的是能够被一种活化剂吸收的光能。

[0030] 术语“活化剂”指的是能够吸收光化性光的任何试剂。优选地,该活化剂增强和/或加速光能的分散,或者另外地增强和/或活化一种氧化剂的分解。活化剂类包括能够吸收光能并且发出光能的试剂,例如荧光染料类。适合的活化剂类包括,例如:曙红,它指的是曙红B、曙红Y或其组合,以及赤藓红B(也被称为赤藓红)。

[0031] 术语“曙红”指的是由溴作用于荧光素所生成的荧光红色染料。有两种一般被称为曙红的非常密切相关的化合物。曙红Y是荧光素的一种四溴衍生物(也被称为曙红Y_{ws}、曙红微黄、酸性红87、C.I.45380、溴曙红(bromoeosine)、溴荧光素酸(bromofluoresceic acid)以及D&C红22号);它具有极轻微地发黄的黄色。另一种曙红化合物,曙红B,是荧光素的一种二溴衍生物(蓝光曙红、酸性红91、C.I.45400、Saffrosine、猩红曙红(Eosin Scarlet)、或印度红);它具有很淡的蓝色。

[0032] 术语“赤藓红”指的是荧光性的樱桃粉色的荧光酮食品着色剂。它是2,4,5,7-四碘荧光素的二钠盐。它也被称为FD&C红3号、食品红14、以及酸性红51。赤藓红也被称为赤藓红B。

[0033] 术语“氧化剂”指的是能够氧化的任何试剂,并且还包括能够氧化的化合物的前体。氧化剂的例子包括,但并不限于,过氧化物、过氧酸、过氧化氢、过氧化氢脲、碱金属过氧化物、碱金属过碳酸盐、过氧乙酸、以及碱金属过硼酸盐。

[0034] 术语“治疗后敏感症”指的是受试者在经历一个牙齿增白过程之后的敏感症或即时疼痛。敏感症可以包括但并不限于刺激,如温度与压力。即时疼痛典型地在无刺激下发生。术语“显著敏感症”或“显著治疗后敏感症”等等指的是显著的治疗后不适,包括敏感症和/或持续多于4个小时的即时疼痛。术语“不显著的疼痛”指的是在治疗后持续4个小时以下的对刺激(如温度和/或压力)的最低限度的敏感症。

[0035] 术语“稳定剂”指的是使该组合物的一种或多种试剂(例如一种氧化剂,如过氧化氢)稳定的任何试剂。该稳定剂可以起作用使该一种或多种试剂稳定以防在使用和/或储存中的自发的或不需要的反应性。适合的稳定剂包括乙酸钠。在一些情况下,该稳定剂能使过氧化氢稳定大约一年。

[0036] 术语“总暴露于光化性光”指的是一颗牙齿暴露于光化性光的总时间,包括在一个疗程期间光化性光的多次施用。

[0037] 术语“透明的”指的是一种能够至少透射70%光的组合物。术语“半透明的”指的是一种能够至少透射大约40%光的组合物。所提及的光可以是,例如光化性光(如来自一个激光器)、发射光(如来自一种荧光染料)、或两者。

[0038] 术语“半透明剂”指的是能够增加一种组合物的半透明度的任何试剂。例如通过添

加至该组合物、活化作用(例如通过热量、光化性光和/或发射光)或两者,此类试剂能够增加半透明度。

[0039] 当范围(例如波长、pH值、浓度、粒径、以及增白范围)在此披露时,所有的在这个披露范围内的个体值和范围均被认为是本发明的一部分且被本发明涵盖。除非另外指出,所有的浓度都是以该组合物的重量百分比来提供。

[0040] 在此使用“一个/一种”(“a”, “an”)或诸如此类的词的地方,这些冠词都是以开放或非限制性意义而被使用,例如用来表明“至少一个(种)”或“一个(种)或多个(种)”。同样,术语“或”是以开放或非限制性意义而被使用,即,表示“和/或”。因此,术语“或”与“和/或”可互换地使用,并且表示具有相同的含义。

[0041] 在一个方面,本发明提供了多种牙齿增白组合物,这些组合物包含一种氧化剂(例如过氧化氢)、以及具有在大约400nm与大约570nm之间的发射波长的一种活化剂(例如曙红B、曙红Y、赤藓红B或其组合)。该组合物还可以包含添加剂,这些添加剂包括,但不限于,pH调节剂、增稠剂、稳定剂、加速剂、胶凝剂、半透明剂。

[0042] 该氧化剂可以是现有技术中已知的任何氧化剂。在一个实施方案中,该氧化剂包括过氧化氢或过硼酸钠或两者。另外地或可替代地,该氧化剂可以包括过氧化氢脒、碱金属过氧化物、碱金属过碳酸盐、碱金属过硼酸盐、或这些化合物的组合。这些氧化剂可以是,例如,当暴露于光化性光时能够与该活化化合物相互作用的液体、凝胶或糊状组合物。

[0043] 在本发明中该氧化剂的浓度可以变化。在一个实施方案中,该氧化组合物包含例如在大约1%至大约70%范围内的过氧化氢。在另一个实施方案中,该氧化组合物包含大约50%的过氧化氢。

[0044] 该活化剂可以包括具有在大约400nm与大约570nm之间的发射波长的任何试剂。在另一个实施方案中,该活化剂发出在大约435nm与大约520nm之间的范围内的光。在一个实施方案中,该活化剂发出在大约520nm与大约565nm之间范围内的光。在某些实施方案中,该试剂既吸收又发出在上述范围内的光。在一个实施方案中,该活化剂发出绿光。在另一个实施方案中,该活化剂发出蓝绿光。在一个实施方案中,该活化剂既吸收又发出绿光。

[0045] 在一个实施方案中,该活化剂包含曙红B、曙红Y、或赤藓红B或其组合中的至少一种。在另一个实施方案中,该增白组合物包含在大约0.5%至大约0.8%范围内、或在大约0.02%与大约1.2%之间、或低于大约12%的曙红B或曙红Y或其组合中的至少一种,或从大约0.02%至大约12%(例如,0.02%至0.5%、0.02%至0.2%、0.05%至0.15%、0.05%至0.1%)的曙红B或曙红Y或其组合中的至少一种。在又一个实施方案中,该组合物包含大约0.02%至大约12%的曙红B或曙红Y或其组合,和/或从大约0.01%至大约1%、或大约0.005%至大约0.15%、或从大约0.005%至1%的赤藓红B。曙红B和/或曙红Y和/或赤藓红B的组合被认为是具有协同效应。这种协同效应被认为是可能与这些染料的接近的吸收峰有关。进一步认为是因为曙红B和/或曙红Y以及赤藓红B重发射绿光,这种绿光能够以及可能会被这些荧光染料进一步吸收(或再吸收)使得光能不会像在常规组合物中那样消散。这种被吸收而且被重发射的光不仅穿过遍及漂白凝胶,而且被透射至釉质和牙本质中。例如曙红B和曙红Y的染料类还具有比例如罗丹明B的染料类的毒性显著更低的优点。

[0046] 不希望受到任何特殊理论的束缚,认为是因为牙本质和釉质透射绿光,在这个范围中的光可以被透射至牙齿的牙本质和/或釉质中,引起在该活化剂和牙发色团中的特定

化学键中的电子被激发,使它们更易被自由基攻击。本发明的这些活化剂可以包括蓝绿和/或蓝色发光染料类。因此,本发明至少部分地基于以下发现:使用本发明的这些活化剂在常规组合物所需要的一小部分时间内显著地增强和/或有助于增强增白效果。因为与常规牙齿增白组合物相比,这些牙齿仅仅暴露于该增白组合物持续一小部分时间,由延长暴露于自由基引起的表面裂纹和裂缝可以被减少或消除。因为脱钙作用可能在由于延长暴露于自由基引起的裂纹和裂缝中发生,因此当脱钙釉质充当海绵时,色斑更容易重现。在本发明中,减少的暴露于自由基的时间降低了裂缝和裂纹的可能性,这样导致针对更深颜色的色素的显著延长的或永久的增白效果。此外,延长的暴露时间引起釉质变脆。被认为本发明的这些组合物和方法避免了釉质损伤。

[0047] 在一个实施方案中,该活化剂或这些活化剂不仅能发出波长范围在从大约400nm至大约570nm内的光,而且吸收波长范围在从大约400nm至大约570nm内的光。这样的一种活化剂被波长范围在从大约400nm至大约570nm内的光所活化。因此,在一个实施方案中,该活化剂吸收波长范围在大约400nm至大约570nm内的光。在另一个实施方案中,该活化剂吸收波长在大约470nm至大约550nm之间的光。因此这个实施方案允许来自该光化性光的能量的最佳吸收以及通过牙本质和釉质的最佳的透射。

[0048] 不希望受到任何特殊理论的束缚,还认为本发明的活化剂在暴露于光化性光时,能够加速光能分散,从而导致凝胶内的过氧化物的瞬时且完全的光化学活化。被认为凝胶物质更好地透射在大约400nm至大约570nm波长范围内的光,使得当一种活化剂暴露于光化性光时,光能的分散导致该过氧化物的加速的光化学活化。同时,这些实施方案允许该活化剂对来自该光化性光的能量的最佳吸收以及通过该组合物、牙本质以及釉质的最佳的透射。

[0049] 在一个实施方案中,该组合物还包含一种稳定剂。在一个实施方案中,该稳定剂使该组合物中的过氧化物的浓度稳定持续数天、数周、数月、一年或几年。在一个实施方案中,该稳定剂不仅使该氧化剂稳定,而且还是一种pH调节剂和/或稳定剂。在另一个实施方案中,该稳定剂是乙酸钠。在一个实施方案中,添加乙酸钠直到得到所希望的pH值。在又一个实施方案中,该组合物包含在大约0.1%与大约50%之间的稳定剂。在这个范围之内的任何值或范围旨在被涵盖。

[0050] 在一个实施方案中,该稳定剂选自下组,该组由抗氧化剂(如亚硫酸钠,金属螯合剂(例如EDTA))和稳定剂(例如锡盐、磷酸、以及磺酸锡盐)组成。在一些实施方案中,该稳定剂把可以潜在地使过氧化氢不稳定的金属离子从溶液中清除或以别的方式隔离或去除。

[0051] 在一个实施方案中,该稳定剂是或包括乙酸钠(例如三水乙酸钠)。已经发现乙酸钠抑制过氧化氢的自发反应性并且因此可以提供改进的稳定性。

[0052] 在一个实施方案中,该组合物的pH值是在或被调节至从大约4至大约10的范围内。在从大约8至大约10的pH值的碱性条件下,能够产生更强的自由基,即,过羟基离子。过羟基自由基不仅能够与黄色和棕色色斑发生反应甚至还能与牙齿结构中位于更深处的灰色发色团发生反应。在又一些实施方案中,该组合物的pH值在大约5与大约7之间,或在大约5与大约6之间。在某些实施方案中,该pH值是大约6。

[0053] 适合的pH调节剂包括,但不限于,氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、碳酸钠、碳酸钾、TRIS、以及三乙醇胺、或可在口中安全使用的一种碱的任何其他盐。在另一个实施方案中,

该pH调节剂是过硼酸钠。在本发明的某些实施方案中,一种单一的组分可以用作为一种pH调节剂或作为一种稳定剂或可以用作这两种功能。在一个实施方案中,乙酸钠用作为一种pH调节剂并且用作一种稳定剂。在另外的实施方案中,该pH调节剂是来自下组,该组由以下各项组成:碳酸氢钠、碳酸氢钙、碳酸钠以及碳酸钙。

[0054] 另外地或可替代地,该组合物可以包含一种增稠剂以提高将该组合物应用于牙齿的容易性使得更易获得均匀和有效的覆盖。适合的增稠剂包括但不限于,混合二氧化硅-氧化铝、长链烃如合成卡波姆(例如卡波普)、三乙醇胺(例如Trolamine)、以及水溶性的聚氧化乙烯树脂(例如Polyox™)。适合的增稠剂还包括酰胺淀粉类。

[0055] 已经发现使用具有在从大约0.2微米(μm)至大约0.7 μm 范围内的粒径的一种试剂提供了该氧化剂在颗粒表面的更广泛的分散。因此,在一个实施方案中,该活化剂具有大约2微米以下或大约1微米以下的粒径。在其他的实施方案中,该试剂具有大约0.8微米、0.7微米、0.6微米、0.5微米、0.4微米、0.3微米、或0.2微米以下的粒径。在其他的实施方案中,该活化剂具有在大约0.1微米至大约0.8微米之间、大约0.2微米至大约0.7微米之间、或大约0.3微米至大约0.6微米之间的粒径。

[0056] 另外地或可替代地,该增稠剂可以包括气相二氧化硅和/或可以被用作一种载体并且能够帮助将活性氧输送到牙齿表面的任何其他惰性无机材料。小粒径(例如在大约0.2微米与大约0.4微米之间)的气相二氧化硅可以提供过氧化氢的有效分散以及在该氧化组合物内光能的反射。

[0057] 在一些实施方案中,本发明的这些组合物包含一种反应加速剂或加速剂。在一个实施方案中,该组合物包括过硼酸钠。过硼酸钠在自由基(与水反应以释放出过氧化氢)的形成中具有与过氧化氢的选择性反应性。一种或多种活化剂(例如过硼酸钠)的使用可以是有利的,因为它们能够吸收并且保留通过例如光化性光在该组合物中产生的热量,从而将任何这样的热量限制在凝胶中,以便在没有能引起敏感症的对牙齿进行加热的情况下加速该反应。另外,该反应的加速意味着该组合物可以比常规组合物更迅速地被移除,从而减少了病人暴露于该组合物的时间以及因此造成的敏感症和/或其他的对组织和牙齿的损伤。

[0058] 在一个实施方案中,本发明的这些组合物包含在大约0.8%与大约15%之间、或大约0.3%与大约18%之间的加速剂。

[0059] 在又一些实施方案中,本发明的这些组合物包含一种胶凝剂。优选地,该胶凝剂也是一种半透明剂。例如,一种亲水胶凝剂可以被用来增加所生成的组合物或凝胶的半透明度。

[0060] 在一些实施方案中,该胶凝剂的性质(例如它的亲水性)避免了当暴露于光化性光时该凝胶的蒸发,从而改进了被涂覆的牙齿区域的水合作用。牙齿和周围组织的增加的水合作用与减少的不适和敏感症有关。在一个实施方案中,该胶凝剂可以包括,例如一种或多种改性淀粉和/或葡萄糖。在一个实施方案中,改性淀粉类和/或葡萄糖在冷水中被活化。在一些实施方案中,该胶凝剂进一步增强了该组合物的稠度,使得容易施用到牙齿表面上。

[0061] 通过添加至该组合物和/或利用例如光化性光、发射光和/或热来活化,该半透明剂可以增强半透明度或透明度。在一个实施方案中,它使该组合物的蒸发降低至最低限度。另外地或可替代地,该胶凝剂和/或半透明剂通过吸收在该组合物中产生的任何热量使得任何热效应降低至最低限度。

[0062] 在一个实施方案中,该组合物是一种半透明组合物。在另一个实施方案中,该组合物是一种透明组合物。在某些实施方案中,该组合物对于它将要暴露于其中的光化性光(例如绿、蓝绿或蓝光)是半透明的或透明的。

[0063] 在一个实施方案中,该组合物包含氧化剂(例如过氧化氢)、加速剂(例如过硼酸钠)、活化剂(曙红B、曙红Y、赤藓红B或其组合)、稳定剂(例如三水乙酸钠)、pH调节剂、增稠剂(例如气相二氧化硅或二氧化硅或两者)、以及胶凝剂。在一个实施方案中,该组合物的pH值是从大约6至大约10。在一些实施方案中,该组合物的pH值是从大约8至大约10。在其他实施方案中,该组合物的pH值是从大约4至大约10。

[0064] 本发明的另一方面提供了一种用于牙齿增白的方法,该方法包括将本发明的一种牙齿增白组合物施用于至少一颗牙齿上,并且将该牙齿增白组合物暴露于光化性光以活化该氧化剂。该组合物可以是在此描述的这些组合物中的任何一种。

[0065] 在一个实施方案中,在普通条件下在牙医室或牙科手术室中进行用于对牙齿进行漂白的该方法。可以在椅边将该组合物混合并且将其施用于希望被增白的和牙齿一样多的表面。可替代地,可以在无需在椅边混合的情况下提供该组合物。此后,可以将该组合物暴露于光化性光以加速该氧化剂的分解以及自由基的形成。在一个实施方案中,可以用这些成分中的一些或全部来制备预混料,然后在椅边混合并且将其施用于这些牙齿上。在一个实施方案中,可以在使用前制备以及储存一种过氧化氢/乙酸钠溶液预混料。另外地或可替代地,这些剩余成分中的一些或全部也可以在使用前被分别预混和储存。此类预混料可以被储存例如至少大约一年。

[0066] 本发明的这些组合物可以用来对由任何药剂或失调导致的变色的牙齿进行增白。例如,这些组合物可以用来对由于色斑(例如烟草、咖啡、茶和/或食品色斑)、氟中毒、发育障碍、细菌、遗传、四环素类抗生素、创伤、血液分解、在牙齿发育过程中出现的色素等导致的变色进行增白。

[0067] 可以使用任何来源的光化性光,优选地,它能发出具有适合于在该组合物中采用的该活化剂的波长的光。在一个实施方案中,例如使用了一种氩激光器。在另一个实施方案中,将一种磷酸钛氧钾(KTP)激光器(例如,一种GreenLight™激光器)用作一个光源。在一个实施方案中,该光源发出在或接近该活化剂或这些活化剂中(如果几种活化剂被包含在该组合物中)的至少一种的吸收波长的光。

[0068] 当用接近于该吸收波长的峰值(即激发曲线)的波长进行照射时,将发生来自一种荧光染料的最强的荧光(例如发射)。因此,在一个实施方案中,该光化性光的波长大约是该活化剂的吸收波长。在一个实施方案中,该光化性光具有在从大约470nm至大约550nm范围内的波长。在另一个实施方案中,该光化性光具有在从大约470nm至大约520nm范围内的波长。在又一个实施方案中,一个氩激光器提供在从大约470nm至大约520nm的波长范围内的光化性光。在一个另外的实施方案中,该光化性光具有大约530nm至大约535nm的波长。在再另一个实施方案中,在大约530nm至大约535nm波长范围内的该光化性光源是一个KTP激光器。在这个实施方案中,该光源是一个设置在大约532nm的KTP激光器。在另一个实施方案中,一个光固化设备是该光化性光源。

[0069] 在一个实施方案中,将牙齿暴露于光化性光持续20分钟以下,在另一个实施方案中持续10分钟以下,在另一个实施方案中持续5分钟以下。在一个实施方案中,将牙齿暴露

于光化性光持续4分钟、3分钟、2分钟、或1分钟以下。在一个实施方案中,本发明提供了一种用于在大约1分钟内使牙齿增白至少2个色度的方法。在一些实施方案中,没有显著的治疗后敏感症。在其他实施方案中,没有治疗后敏感症。

[0070] 在一个实施方案中,施用该牙齿增白组合物并且将该牙齿暴露于光化性光的多次施用,每颗牙齿每次暴露大约4秒至大约6秒的时间。在一些实施方案中,将牙齿暴露于光化性光至少两次、三次、四次、五次或六次。在一些实施方案中,在每次暴露于光化性光之前,重新施用该牙齿增白组合物。在一些实施方案中,该总暴露于光化性光的时间少于大约1分钟。在其他实施方案中,该总暴露于光化性光的时间少于大约60秒、40秒、30秒、或20秒。

[0071] 在一个实施方案中,牙齿被增白至少7个色度、6个色度、5个色度、4个色度、3个色度、2个色度或1个色度。可以在治疗前后用许多比色板中的任何一种来确定色度,这些比色板包括,例如VITA® (德国维他牙科产品有限公司 (Vita Zahnfabrik H.Rauter GmbH & Co., KG))、CHROMASCOP® (义获嘉·伟瓦登特公司 (Ivoclar Vivadent, Inc.)) 或 BIODENT (美国登士柏国际集团 (Dentsply International)) 比色板。0} 任选地,可以采用一个色度获取系统,例如ShadeEye NCC牙科色度仪 (Dental Chroma Meter) 来确定在治疗之前和/或之后的色度。0}

[0072] 在一个实施方案中,在少于大约1分钟的总暴露于光化性光的时间内,牙齿被增白至少两个色度、三个色度、四个色度、五个色度、六个色度或七个色度。在一些实施方案中,在少于大约40秒的总暴露于光化性光的时间内,牙齿被增白至少两个色度、三个色度、四个色度、五个色度、六个色度或七个色度。在一些实施方案中,在少于大约30秒的总暴露于光化性光的时间内,牙齿被增白至少两个色度、三个色度、四个色度、五个色度、六个色度或七个色度。在一些实施方案中,在少于大约20秒或甚至少于大约10秒的总暴露于光化性光的时间内,牙齿被增白至少两个色度、三个色度、四个色度、五个色度、六个色度或七个色度。

[0073] 在一个实施方案中,由过氧化氢渗透造成的牙髓瞬时炎症的风险被减少、不显著和/或被消除。不希望受到任何特殊理论的束缚,牙髓的炎症被认为是由过氧化氢渗透到牙髓组织中引起的。在一些实施方案中,这些活化剂(例如曙红B和/或曙红Y和/或赤藓红B)以及该光化性光的协同效应导致一种瞬时且完全的光化学反应。因此,牙齿、牙髓、和/或周围组织对于该组合物中的氧化剂和/或其他组分的暴露被显著减少。

[0074] 在又另一个方面,本发明提供了一种用于牙齿增白的方法,该方法包括将光化性光和本发明的一种组合物(在此描述的这些组合物中的任何一种)施加于至少一颗牙齿上,使得牙齿在少于大约10分钟内被增白至少大约两个色度。在另一个实施方案中,在少于大约5分钟内、少于大约4分钟内、少于大约3分钟内、少于大约2分钟内、或在大约1分钟内,牙齿被增白至少大约两个色度。在一些实施方案中,这些牙齿被增白至少大约3个色度、4个色度或5个色度。在一些实施方案中,没有显著的治疗后敏感症或没有治疗后敏感症。

[0075] 在又另一个方面,本发明提供了一种用于制备或施用根据本发明的一种牙齿增白组合物的试剂盒。在一个实施方案中,该试剂盒包括一种氧化剂以及具有在大约400nm至大约570nm之间的发射波长的一种活化剂。该组合物可以是本发明的这些组合物的任何一种。在一个实施方案中,该组合物没被组合,并且可以任选地包括用于对该组合物的两种或更多种组分或预混料进行组合的一个装置。在另一个实施方案中,该组合物不需要任何组合(即,它是即可使用的,不需要任何椅边预混。)

[0076] 在另一个实施方案中,该试剂盒包括本发明的一种组合物和应用说明。另外地或可替代地,该试剂盒可以包括一个用于施用的装置(例如刷子或托盘或两者)。该试剂盒还可以包括有助于评价所希望的和/或由本发明的这些方法和组合物获得的增白效果的图表或其他信息。该试剂盒还可以包括一种光化性光源。

[0077] 根据本披露的传授内容,等效的组合物、方法以及试剂盒的鉴定都很好地落在普通专业人员的技能范围内,并且将仅仅需要常规实验。从以下实例将可以更加充分地理解本发明的实施,在此给出的实例仅用于说明而不应当被认为是以任何方式限制本发明。

[0078] 实例1

[0079] 一种示例性的增白组合物的制备以及经由光化性光的活化

[0080] 通过将4mg曙红B、1mg赤藓红B、450mg气相二氧化硅以及45mg过硼酸钠混合制备一种预混料。单独地,用乙酸钠溶液将50%过氧化氢溶液的pH值调节至6。然后将大约4-6ml该调节后的过氧化氢溶液加入一个塑料混合室中的该预混料中并且立即施用。

[0081] 从正面前切牙(frontal anterior incisor)开始,然后是后牙(posterior),最后是后切牙(posterior incisor),将该凝胶施用于每个受试者的牙齿的正面。通过设置于0.5瓦特连续波的一个KTP激光器来活化该凝胶。将激光施用于每颗牙齿持续2-3秒。在这段时间,该凝胶从桔红色转变成透明的而且最终变得暗淡。对于从前磨牙到前磨牙的两个全弓,3-4分钟之后抽吸凝胶,并且用一个棉卷轻轻地擦洗这些牙齿以清洁釉质的表面。使用新鲜的凝胶进行第二凝胶涂层的施用,并且如上所述用该KTP激光器进行活化。直到进行连续六次施用后实现每个病人所希望的增白效果。典型地,这些期间的持续时间不超过40分钟。

[0082] 实例2

[0083] 组合物的增白效果

[0084] 对10位志愿者进行本发明的一种示例性组合物与SMARTBLEACH激光牙齿增白系统之间的对比研究,该SMARTBLEACH激光牙齿增白系统是一种包括罗丹明B和过氧化氢的组合物。在施用增白组合物前,记录每个病人的牙齿的色度。

[0085] 将在实例1中制备的该组合物涂覆在牙齿上,并且对于全口来说将这些牙齿暴露于来自设置在532nm的一个绿光激光器的光化性光持续一分钟(每颗牙齿4-5秒),然后将该组合物移除。根据与对比组合物一同提供的厂家说明书,将该对比组合物施用于这些牙齿上并且按每颗牙齿持续30秒的方式暴露于来自设置在532nm的一个绿光激光器的光化性光,然后再留在该牙齿表面持续10分钟。该对比组合物需要施用至少3到4次,对于全口来说总的持续时间是大约1.5小时。将该组合物从每个志愿者移除,并且用水冲洗这些牙齿。然后使用VITA标度对这些牙齿就这些组合物的增白效果进行评价。如果有治疗后敏感症的话,通过询问病人对经历的疼痛程度进行评定,从而还针对他们的任何治疗后敏感症进行评价。

[0086] 这种Smartbleach™治疗在该黄色组中产生一至二个色度的色度变化,而本发明的该示例性组合物在该黄色组中产生5个色度的色度变化,例如从VITA标度的A₄到B₁。在该“黄色组”(A₄-A₁)中,用本发明的该示例性组合物进行治疗产生4-5个色度的色度变化,导致在该“白色组”(B₁-B₂)中的色度。用该示例性组合物对在该“灰色”(C₄-C₁)和“灰棕色”(D₄-D₂)组中的牙齿进行治疗在第一个期间显示出2-3个色度的变化。

[0087] 使用以下治疗后敏感症评价标度：

[0088]

0 级	对热刺激无敏感症或任何类型的治疗后疼痛。
1 级	对热刺激的敏感症持续几秒钟。
2 级	由于热刺激导致的疼痛或不适发生并且持续超过一分钟。任 选地用镇痛药治疗疼痛。
3 级	疼痛或不适自动发生，需要使用镇痛药来控制这种疼痛。

[0089] 在用该Smartbleach™系统进行治疗后，所有的十位受试者均经历了从1级至3级的疼痛。在用本发明的示例性组合物进行治疗后，九位受试者没有经历疼痛（例如0级），并且只有一位受试者经历了1级疼痛。

[0090] 实例3

[0091] 光化性光源的效果

[0092] 对28位志愿者进行了在用实例1的该组合物进行的增白中不同光化性光源的效果的对比研究。在该漂白期间之前对每个病人进行一个3-4天的预防期间。在施用增白组合物前，记录每个病人的牙齿的色度。

[0093] 将牙齿用在实例1中制备的该组合物进行涂覆并且暴露于不同的光化性光源：在532nm的绿光激光器（KTP）、在480-514nm的蓝绿光（氩）激光器、光固化卤素灯、以及LED光固化设备。在不同的病人中，根据一个活化随机化模式，对他们牙弓的左侧或右侧进行活化。确切地说，第一个病人的右侧用532nm绿光激光器活化，而其左侧用该480nm-514nm蓝绿光激光器活化。第二个病人的右侧用该光固化卤素灯活化，而其左侧用该LED光固化设备活化。第三个病人的右侧用532nm绿光激光器活化，而其左侧用该光固化卤素灯活化。第四个病人的右侧用532nm绿光激光器活化，而其左侧用该LED光固化设备活化。第五个病人的右侧用该480nm-514nm蓝绿光激光器活化，而其左侧用该光固化卤素灯活化。第六个病人的右侧用该480nm-514nm蓝绿光激光器活化，而其左侧用该LED光固化设备活化。

[0094] 将该组合物从每个志愿者的牙齿处移除并且用水冲洗这些牙齿。然后使用VITA标度对这些牙齿就这些组合物的增白效果进行评价。

[0095] 用不同的光固化设备进行活化产生了可比较的结果。用该绿光激光器和该蓝绿光激光器活化的速度是每颗牙齿4-5秒，而用光固化设备活化的速度是每颗牙齿大约10秒。因此，对于全口来说采用该绿光激光器或该蓝绿光激光器的一个增白期间典型地将花费大约30分钟，而用光固化设备的一个期间典型地将花费大约40分钟。

[0096] 实例4

[0097] 组合物的制备

[0098] 根据下表制备了多种牙齿增白组合物：

[0099] 表1

说明	本发明	现有技术
[0100] 活化剂	1. 曙红 Y (0.7 mg/g) 2. 赤藓红 B (0.7 mg/g) 3. 曙红 Y&赤藓红 B (两者均为 0.7 mg/g)	4. 酸性红 388 (0.7 mg/g) 5. 酸性红 92 (0.7 mg/g) 6. 酸性红 388&酸性红 92 (两者均为 0.7 mg/g) 7. FD&C 红 40 (0.7 mg/g)
共有组分 (光敏促进剂)	过氧化氢 二氧化硅 淀粉 过硼酸钠	
[0101]	乙酸钠 蒸馏水	

[0102] 实例5

[0103] 荧光发射的光吸收和定量测量的临床评估

[0104] 将在表1中描述的每一种牙齿增白组合物的样品均在混合后从一个注射器中挤出,并且将每个被挤出的样品的一部分暴露于光化性光持续60秒,而其余的则不用暴露。在暴露于光之后对颜色的变化进行视觉评定并且立刻对该组合物进行拍照。

[0105] 如在图1中所示,在暴露于光化性光之前,所有的组合物按照该组合物中所用的该染料显示出一个清晰而独特的着色。在暴露于光化性光的期间,如同含有这些酸性红染料的这些组合物一样,本发明的这些组合物明显地发出荧光,但是含有FD&C红40的这种组合物没有出现荧光(结果未显示)。暴露于光化性光后,本发明的这些组合物的着色独特地发生了变化:仅含有曙红Y的这种组合物变成质朴的白色,而含有赤藓红B以及曙红Y+赤藓红B的这种组合物变成淡蓝色。仅含有酸性红388或酸性红92组合物、或这两种染料的一种混合物没有改变变色。最后,含有FD&C红40的这些组合物也没有变化。因此,只有本发明的这些组合物显示出任何的强的光化学漂白反应。

[0106] 图2显示,在暴露于光化性光之后,本发明的所有三种组合物都变得软而湿,并且塌陷为单个组合物块。当暴露于光化性光时,向该凝胶组合物中添加乙酸钠加速了该凝胶的活化。这种加速可以通过增加该光敏促进剂(photoactive booster)的pH值而引起。观察到从这些样品中出现了气泡。这个观察结果与用这些活化剂通过该组合物中光能的分散来加速过氧化氢快速且强烈地分解为水和氧气(按照已知的反应: $2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$)相一致。其他样品组合物没有混合成单个块,但仍然保留了一个更坚固的结构,具有如同从该注射器挤出时产生的条索状外观。如在图2中所示,在这些组合物已经在室温下无人看管状态下放置5小时之后,进行第二次视觉评定。有趣的是,本发明的这些组合物保持湿润并且显示出气体释放的迹象,而其他的组合物在这个时期之后已经硬化。这些结果表明,本发明的这些组合物能够引起在该组合物中存在的过氧化氢的加速的光化学活化。其他的被测试的组合物都没有显示出可比较的结果。

[0107] 实例6

[0108] 牙齿增白结果

[0109] 如上述的表1中所示制备了含有曙红Y和赤藓红B的组合物、以及仅含有酸性红388、仅含有酸性红92以及仅含有FD&C红40的组合物。在人类受试者的牙齿上对这些样品组合物中的每一个直接且同时地进行测试。每个受试者的口腔被分为4个象限(左上、左下、右上、以及右下)。为了保持一个固定的光学位置对牙齿增白进行评价,本发明的组合物在各自情况下被施用于右象限,而该对比组合物被施用于左象限。按每颗牙齿20秒的方式将这些组合物暴露于光化性光(一个蓝相LED光固化设备)。根据该Vita®亮度标度对每种组合物的效果进行评分,并且将结果显示于表2中。

[0110] 表2

[0111] 使用本发明的组合物和含有酸性红染料类或FD&C红40的组合物的牙齿增白的对比结果

[0112]

病人	右象限	Vita 色度转变	左象限	Vita 色度转变
1	曙红 Y 和 赤藓红 B	A3 至 A1 (7 个色度)	酸性红 388	A3 至 A2.5 (>3 个色度)
2	曙红 Y 和 赤藓红 B	A3 至 A1 (7 个色度)	酸性红 92	无变化

[0113]

3	曙红 Y 和 赤藓红 B	A3 至 A1 (7 个色度)	FD&C 红 40	无变化
---	--------------	--------------------	-----------	-----

[0114] Vita®亮度标度:B1为最浅色度,C4为最深色度

[0115]

B1	A1	B2	D2	A2	C1	C2	D4	A3	D3	B3	A3.5	B4	C3	A4	C4
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16

[0116] 对于被治疗的这三位病人中的每一位而言,使用本发明的组合物产生了7个色度(A3至A1)的显著改进,而含有酸性红388的这种组合物产生比3个色度(A3至A2.5)稍好些的少许改进。含有酸性红92或FD&C红40的组合物没有任何效果。因此,本发明的组合物是最有效的牙齿增白组合物。

[0117] 以上这些科学结果显示,在暴露于光化性光的基础上,用于本发明的组合物中的这些红色染料更容易被活化。而且,这些科学结果显示,在每颗牙齿20秒的牙齿增白条件下,使用酸性红388、酸性红92、或FD&C红40不能产生像本发明的组合物那样有效的牙齿增白效果。事实上,酸性红92和FD&C红40在所使用的条件下不能产生任何牙齿增白效果。这些结果表明,这些染料对牙齿增白效果的作用不如曙红Y或赤藓红B那样有效(如果有的话)。

[0118] 实例7

[0119] 牙齿增白结果

[0120] 如上述的实例4制备了仅含有曙红Y、仅含有赤藓红B、含有曙红Y和赤藓红B两者的组合物,以及仅含有酸性红388、仅含有酸性红92、或两者的组合以及含有FD&C红40的组合物。在人类受试者的牙齿上对这些样品组合物中的每一个直接进行测试。按每颗牙齿20秒的方式将这些组合物暴露于光化性光(一个蓝相LED光固化设备)。根据该Vita®亮度标度对每种组合物的效果进行评分,并且将结果显示于表3中。

[0121] 表3

[0122] 使用本发明的组合物和含有酸性红染料类或FD&C红40的组合物的牙齿增白的对比结果

病人	染料	Vita®色度转变
1	曙红 Y 和 赤藓红 B	A3 至 A1 (7 个色度)
2	仅曙红 Y	A3 至 A1 (7 个色度)
3	仅赤藓红 B	A3 至 C2 (2 个色度)
4	酸性红 388	A3 至 A2 (4 个色度)
5	酸性红 92	无变化
6	FD&C 红 40	无变化
7	酸性红 388 和 酸性红 92	A3 至 A2 (4 个色度)

[0124] Vita®亮度标度:B1为最浅色度,C4为最深色度

[0125]

B1	A1	B2	D2	A2	C1	C2	D4	A3	D3	B3	A _{3.5}	B4	C3	A4	C4
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16

[0126] 对于被治疗的这三位病人中的每一位而言,使用仅含有曙红Y或含有曙红Y和赤藓红B的本发明的组合物产生了7个色度(A3至A1)的显著改进,而仅含有酸性红388或含有酸性红388与酸性红92的组的这种组合物产生了比3至4个色度(A3至A2.5或A2)稍好些的少许改进。仅含有酸性红92或FD&C红40的组合物没有任何效果。因此,本发明的组合物是最有效的牙齿增白组合物。

[0127] 以上这些科学结果显示,在暴露于光化性光的基础上,用于本发明的组合物中的这些红色染料更容易被活化。而且,这些科学结果显示,在每颗牙齿持续20秒的牙齿增白条件下,使用酸性红388、酸性红92、或FD&C红40号不能产生像本发明的组合物那样有效的牙齿增白效果。事实上,当被单独使用时,酸性红92和FD&C红40在所使用的条件下不能产生任

何牙齿增白效果。这些结果表明,这些染料对牙齿增白效果的作用不如曙红Y或赤藓红B那样有效(如果有的话)。

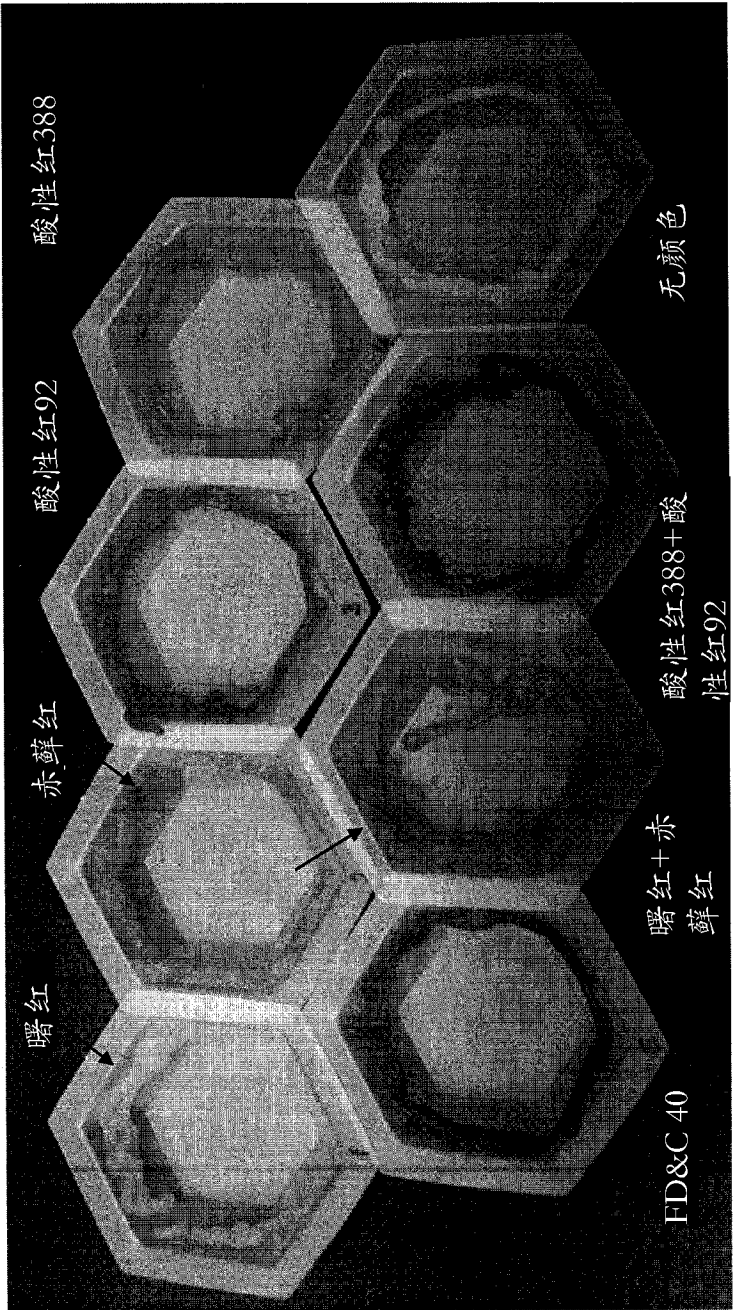


图 1

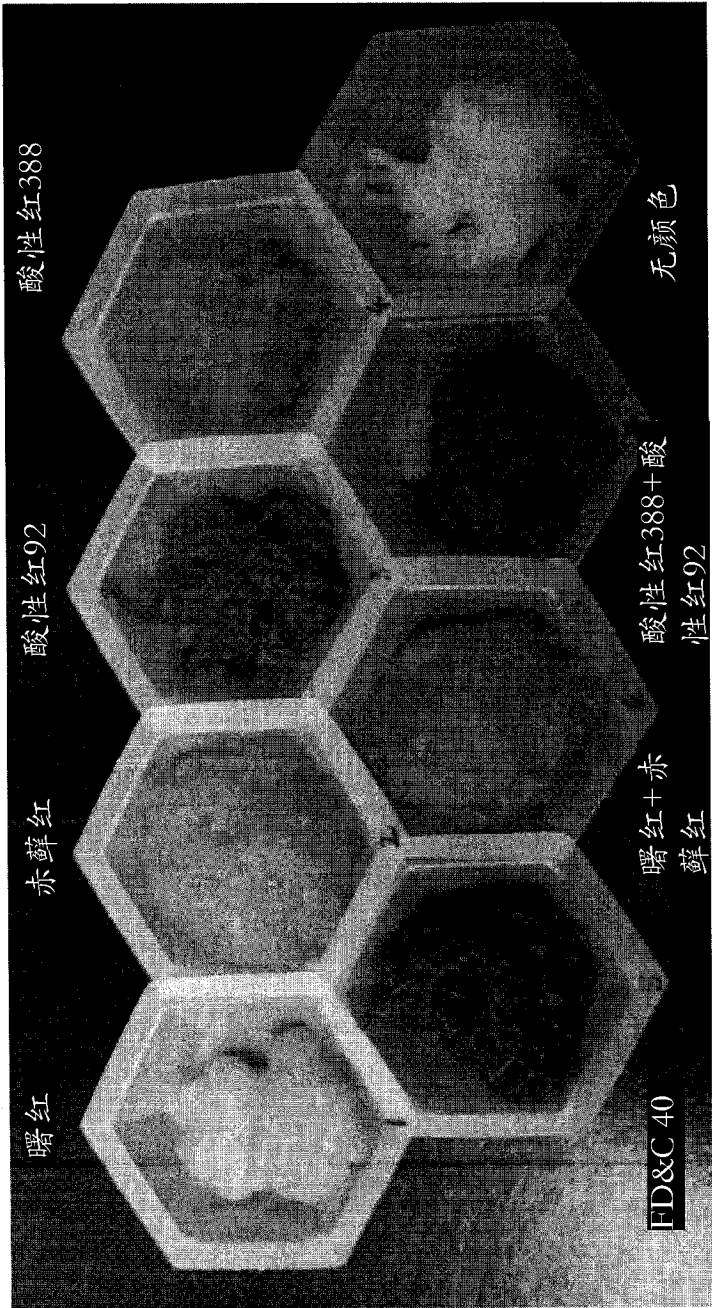


图 2