(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103767886 B
(45)授权公告日 2018.04.24

(21)申请号 201310662530.8
(22)申请日 2006.11.09
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 103767886 A
(43)申请公布日 2014.05.07
(30)优先权数据
60/735,072 2005.11.09 US
(62)分案原申请数据
200680042021.3 2006.11.09
(73)专利权人 科洛斯科技公司
地址 加拿大魁北克省蒙特利尔市
(72)发明人 雷米西奥·比尔盖尼
尼古拉斯·卢普斯
(74)专利代理机构 北京三高永信知识产权代理有限责任公司 11138
代理人 何文彬
(51)Int.Cl.
A61K 8/49(2006.01)
A61K 8/22(2006.01)
A61K 8/38(2006.01)
A61Q 11/00(2006.01)
(56)对比文件
WO 99/40870 A1,1999.08.19,
WO 2004/028498 A1,2004.04.08,
WO 98/30169 A1,1998.07.16,
审查员 何杰

权利要求书2页 说明书9页

(54)发明名称

使牙齿增白的组合物及方法

(57)摘要

本发明公开了一种使牙齿增白的组合物，所述组合物一般包括氧化剂(如过氧化物)，以及发射波长约为400nm-570nm的活化剂(例如曙红B(EosinB))。本发明还公开了使用所述组合物使牙齿增白的方法、制备所述组合物的方法以及制备包括一些或部分所述组合物的组分的试剂盒的方法。

CN 103767886 B

1.一种组合物,所述组合物包括:

氧化剂,所述氧化剂选自过氧酸、过氧化氢、过氧化脲、碱金属过氧化物、碱金属过碳酸盐和碱金属过硼酸盐;

活化剂,所述活化剂选自曙红B、赤藓红B或者二者;以及

卡波姆;

其中,所述组合物为半透明的或透明的。

2.如权利要求1所述的组合物,其中,所述过氧酸为过氧乙酸。

3.如权利要求1所述的组合物,其中,所述组合物进一步包含用于稳定所述氧化剂的稳定剂。

4.如权利要求3所述的组合物,其中,所述稳定剂是抗氧化剂、金属螯合剂或pH调节剂。

5.如权利要求4所述的组合物,其中,所述稳定剂选自乙酸钠、EDTA、亚硫酸钠、锡盐和磷酸。

6.如权利要求5所述的组合物,其中,所述锡盐为磺酸锡。

7.如权利要求1-6中任一项所述的组合物,其中,所述组合物进一步包含以下的任一种物质:硅-铝氧化物、三乙醇胺、聚(环氧乙烷)、酰胺淀粉和二氧化硅。

8.如权利要求7所述的组合物,其中,所述二氧化硅为发烟二氧化硅。

9.如权利要求1-6中任一项所述的组合物,其中所述组合物包含过硼酸钠。

10.如权利要求1-6中任一项所述的组合物,其中所述组合物的pH值为8-10。

11.如权利要求1-6中任一项所述的组合物,其中所述组合物的pH值为4-10。

12.如权利要求1-6中任一项所述的组合物,其中所述组合物的pH值为5-7。

13.一种使牙齿增白的美容方法,所述方法包括:

将组合物涂敷于至少一颗牙齿上;以及

将所述组合物暴露于光化性光中,以激活所述组合物;

其中,所述组合物包括:氧化剂,所述氧化剂选自过氧酸、过氧化氢、过氧化脲、碱金属过氧化物、碱金属过碳酸盐和碱金属过硼酸盐;活化剂,所述活化剂选自曙红B、赤藓红B或者二者;以及卡波姆;所述组合物为半透明的或透明的;

所述方法不包括疾病的治疗方面。

14.如权利要求13所述的美容方法,其中,所述过氧酸为过氧乙酸。

15.如权利要求13所述的美容方法,其中,所述组合物暴露于光化性光中少于20分钟。

16.如权利要求13所述的美容方法,其中,在每颗牙齿上的所述组合物暴露于光化性光中少于1分钟。

17.如权利要求13-16中的任意一项所述的美容方法,其中,所述光化性光的波长范围为470nm-520nm。

18.一种试剂盒,包括:

氧化剂,所述氧化剂选自过氧酸、过氧化氢、过氧化脲、碱金属过氧化物、碱金属过碳酸盐和碱金属过硼酸盐;

活化剂,所述活化剂包含曙红B和赤藓红B;以及

卡波姆。

19.如权利要求18所述的试剂盒,其中,所述过氧酸为过氧乙酸。

20.如权利要求18所述的试剂盒，其中，进一步包含用于稳定所述氧化剂的稳定剂。

21.如权利要求20所述的试剂盒，其中，所述稳定剂是抗氧化剂、金属螯合剂或pH调节剂。

22.如权利要求21所述的试剂盒，其中，所述稳定剂选自乙酸钠、EDTA、亚硫酸钠、锡盐和磷酸。

23.如权利要求22所述的试剂盒，其中，所述锡盐为磺酸锡。

24.如权利要求18-23中任意一项所述的试剂盒，其中，进一步包含以下的任一种物质：硅-铝氧化物、二氧化硅、三乙醇胺、聚(环氧乙烷)和酰胺淀粉。

25.如权利要求24所述的试剂盒，其中，所述二氧化硅为发烟二氧化硅。

26.如权利要求18-23中任意一项所述的试剂盒，其中，进一步包含过硼酸钠。

27.如权利要求18-23中任意一项所述的试剂盒，其中，进一步包含光源、用于评价所述试剂盒效果的信息、用于涂敷的器件、或用于混合的器件、或其任意组合。

使牙齿增白的组合物及方法

[0001] 本案是申请号为200680042021.3,申请日为2006年11月9日的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明一般涉及使牙齿增白的组合物,尤其涉及使牙齿增白的组合物和试剂盒,使用所述组合物和试剂盒可以在20分钟之内(例如,约1分钟内)达到期望的增白效果(例如,色调至少增白2级),而且没有明显的治疗后的敏感性。

背景技术

[0003] 在使牙齿增白的组合物中,过氧化物和过氧酸化合物(例如过氧化氢和过氧化脲)是有效的。目前,在对牙齿涂敷了过氧化物组合物之后,使用来自(例如)氩激光的UV(紫外线)或可见光来加速牙齿增白的方法已被采用。此外,已有报道,使牙齿增白的组合物包括能够吸收光并将其转换为热或化学能的化合物,例如在Montgomery等人的美国专利号为6,343,933中所描述的金属配位络合物和金属螯合物前体。

[0004] 在Bsnerjee等人的美国专利号为6,485,709中描述的漂白组合物中,红染料也用来吸收可见光或紫外光的能量并产生热。该专利还描述了一种尝试,该尝试通过在组合物中加入金属离子、有机金属酶(如过氧化氢酶),或采用高pH值(如7以上)使过氧化氢失稳或激活其分解来进一步提高所述组合物的增白效果。在Tarver的美国专利号为6,030,222中也描述了包含使染黄的牙齿脱色的紫色或蓝紫色染料的牙齿增白组合物。如Verheyen等人在WO02/22097中所述,罗丹明B染料已被应用于牙齿增白组合物中。

[0005] 但是,治疗后的牙齿敏感性的问题、以及使用牙齿增白组合物使牙齿增白所需要的时间(通常约为1小时、或需要多次涂敷、或二者兼有之)的问题,仍是严重的缺陷。

发明内容

[0006] 本发明提供了新型的组合物和方法,所述组合物和方法能够在非常短的时间内(例如,约1-10分钟)使牙齿增白,而且将治疗后的敏感性减到最小或消除。本发明部分基于下述发现:使用本发明中所描述的染料明显地加速了增白的过程。

[0007] 无须与任何特定的理论相联系,可以认为,包含所述染料明显地提高了本发明的组合物的增白效果,至少是因为我们认为牙质透射绿光并吸收蓝光。因此,本发明的染料不仅在牙齿的表面提高了增白的效果,而且可以使光透射入牙齿,通过穿透入牙齿表面的自由基促进彩色试剂的变换。

[0008] 本发明的另一个优点是所述组合物仅在涂敷后的很短一段时间(例如,在某些实施方案中为1分钟)即能生效。因此,例如由于过氧化氢渗透到牙髓组织而引起的敏感性(例如牙髓炎)会减到最小或消除。本发明的另一个优点是所述组合物不需要产生热的化合物,因此,由于组合物产生热而带来的不适也会减到最小或消除。还有另一个优点是可以使用毒性比有些染料(如罗丹明B)小的染料(如曙红B(EosinB))。

[0009] 在本发明的一个方面,本发明的使牙齿增白的组合物的特征是包含氧化剂以及发

射波长约为400nm－570nm的活化剂。

[0010] 在一个实施方案中，活化剂能发射绿光、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，活化剂包含曙红B、赤藓红B，或二者。

[0011] 在另一个实施方案中，组合物还包含稳定剂。在一个实施方案中，所述稳定剂是乙酸钠。

[0012] 在一个实施方案中，所述组合物还包含增稠剂。在一个实施方案中，所述增稠剂是二氧化硅和/或颗粒尺寸小于1μm的发烟的二氧化硅(fumed silica)。

[0013] 在一个实施方案中，组合物还包含亲水性的凝胶剂。在另一个实施方案中，组合物还包含促进剂。在一些实施方案中，所述的促进剂包括过硼酸钠。

[0014] 在一个实施方案中，组合物的pH值约为8-10。

[0015] 本发明的使牙齿增白的方法的特征在于：将本发明的使牙齿增白的组合物涂敷于至少一颗牙齿上，然后将涂敷的组合物暴露于光化性光中，使所述牙齿的色调增白至少1级。在一个实施方案中，所述牙齿的色调在少于约10分钟内或在少于约5分钟内至少增白2级。

[0016] 在一个实施方案中，治疗后的敏感性不明显或被消除。

[0017] 在一个实施方案中，牙齿在每次涂敷时，其暴露在增白组合物中的时间少于5秒。

[0018] 本发明中用于使牙齿增白的试剂盒的特征在于，所述试剂盒包括本发明的使牙齿增白的组合物和制备和/或涂敷所述组合物的器件。

[0019] 本发明中用于使牙齿增白的试剂盒的特征在于，所述试剂盒包括本发明的使牙齿增白的组合物，和用于确定达到期望的增白效果所需的组合物的涂敷时间的说明书。

[0020] 本发明中使牙齿增白的方法的特征在于，所述方法包括至少在一颗牙齿上施加至少一次光化性光和涂敷至少一次使牙齿增白的组合物，使所述牙齿在光化性光中的总暴露时间少于1分钟的情况下，色调至少增白2级。在一个实施方案中，所述牙齿的色调在少于约30秒的时间内至少增白约3级。在另一个实施方案中，没有明显的治疗后的敏感性。

[0021] 为了更清楚简明地描述权利要求的主题，拟用以下的定义对在以下书写的说明部分、实施例和附加的权利要求中所用的特定术语的含义提供指导。

[0022] 术语“促进剂”是指任何能够促进和/或有助于完成自由基的产生的试剂(例如过硼酸钠)。

[0023] 术语“光化性光”是指能够被活化剂吸收的光能。

[0024] 术语“活化剂”是指任何能够吸收光化性光的试剂。优选活化剂增强和/或促进光能的分散，或是增强和/或激活氧化剂的分解。活化剂包括能够吸收光能和发射光能的试剂，例如荧光染料。适合的活化剂包括例如曙红B和赤藓红B(Erythrosin B)。

[0025] 术语“氧化剂”是指任何能够氧化的试剂，还包括能够氧化的化合物的前体。氧化剂的例子包括，但不限于，过氧化物、过氧酸、过氧化氢、过氧化脲、碱金属过氧化物、碱金属过碳酸盐、过氧乙酸和碱金属过硼酸盐。

[0026] 术语“治疗后的敏感性”是指在完成牙齿增白的程序后所感受到的敏感性或瞬间疼痛。敏感性包括，但不限于，例如温度和压力的刺激。瞬间疼痛的发生通常无刺激。术语“明显的敏感性”或“明显的治疗后的敏感性”以及类似的术语是指治疗后的明显不舒适感，包括超过4小时的敏感性和/或瞬间疼痛。术语“不明显的疼痛”是指例如在治疗后对温度

和/或压力刺激的最小敏感性持续不足4小时。

[0027] 术语“稳定剂”是指任何使组合物中的一种或多种试剂(例如,像过氧化氢那样的的氧化剂)稳定的试剂,稳定剂可以对试剂起稳定作用,以阻止其在使用中和/或贮存过程中自发的或不希望发生的反应。适合的稳定剂包括乙酸钠,在某些例子中,稳定剂可使过氧化氢稳定约1年。

[0028] 术语“在光化性光中的总暴露”是指牙齿暴露在光化性光中的总时间,包括在治疗期间整个过程中的多次施加光化性光的时间。

[0029] 术语“透明的”是指至少能够透过70%的光的组合物。术语“半透明的”是指至少能够透过约40%的光的组合物。所述的光可以是光化性光(例如来源于激光),发射光(例如,来源于荧光染料),或二者。

[0030] 术语“半透明剂”是指任何能够增加组合物的半透明度的试剂。通过将这种试剂加入到组合物中,通过活化(例如通过加热、光化性光和/或发射光),或二者,可以增加半透明度。

[0031] 各种范围(如波长、pH值、浓度、颗粒大小和增白的范围)在本说明书中公开时,在此范围内的每个单个的值和范围都可看成是本发明的一部分或包含在本发明内。除非另有说明,所有的浓度都以组合物的重量%表示。

[0032] 在本说明书中使用“a”,“an”或类似词之处,这些冠词都按开放的或非限制的含义来使用,例如用来表示“至少一个”或“一个或多个”。同样,词语“或”也是按开放的或非限制的含义来使用,亦即,表示“和/或”的意思。因此,词语“或”与“和/或”可以互换使用,并意味着有相同的含义。

[0033] 本发明的一个方面是提供了使牙齿增白的组合物,所述组合物包含氧化剂(例如过氧化氢),和发射波长约为400nm-570nm的活化剂(如曙红B或赤藓红B或这二者)。所述组合物也可以包含其他试剂,包括,但不限制于,pH调节剂、增稠剂、稳定剂、促进剂、凝胶剂、半透明剂。

[0034] 氧化剂可以是本技术领域内熟知的任何氧化剂。在一个实施方案中,所述氧化剂包括过氧化氢、过硼酸钠或这二者,另外,或可选择地,所述氧化剂可包括过氧化脲、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物。上述氧化剂可以是,例如,液体、凝胶或浆状的组分,它在暴露于光化性光之中时能与活化的化合物相互作用。

[0035] 本发明中,氧化剂的浓度可以是不同的。在一个实施方案中,氧化剂组分包括过氧化氢,例如,其浓度范围约为1%－70%,还有一个实施方案中,氧化剂组分包括约50%的过氧化氢。

[0036] 活化剂可包括任何发射波长约为400nm－570nm的试剂。在另一个实施方案中,活化剂发射的光的波长范围约为435nm－520nm,在一个实施方案中,活化剂发射波长范围约为520nm－565nm的光。在某一实施方案中,活化剂吸收和发射在上述范围内的光。在一个实施方案中,活化剂发射绿光。在另一个实施方案中,活化剂发射蓝绿光。在一个实施方案中,活化剂吸收和发射绿光。

[0037] 在一个实施方案中,活化剂包括曙红B或赤藓红B或这二者。在另一个实施方案中,增白组合物包括下述范围的曙红B:约0.5%-0.8%,或约0.2%-1.2%,或低于约12%。还有另一个实施方案中,所述组合物包含约0.2%-12%的曙红B和约0.01%-0.1%,或约

0.005%-0.15%的赤藓红B。我们无须与任何特定的理论相联系即可认为曙红B和赤藓红B的组合具有协同效应。可以认为，该协同效应可能与这两种染料具有相近的吸收峰有关。还可以进一步认为，因为曙红B和赤藓红B重发射绿光，该绿光能够并可能被荧光染料进一步吸收(或重吸收)，这样，光能就不会像在常用的组合物中那样被消耗。这种被吸收和重发射的光不仅穿透过漂白凝胶，而且透射入珐琅质和牙质。像曙红B这种染料因其毒性明显低于罗丹明B染料，因而也是具有优越性的。

[0038] 无须与特定的理论相联系，可以认为由于牙质和珐琅质透过绿光，在此范围内的光可透射入牙齿的牙质和/或珐琅质，引起在活性剂和牙齿色团内的特定化学键上的电子激发，使它们更易受自由基的攻击。本发明的活化剂可包括发射蓝绿光和/或蓝光的染料。因此，本发明是基于，至少是部分基于以下的发现：使用本发明的活化剂，仅需常用的牙齿增白组合物所需时间的一部分，即可明显地提高和/或有利于提高增白效果。由于牙齿暴露在牙齿增白组合物中的时间仅是常用的牙齿增白组合物所需时间的一部分，这样，就可以减少或消除由于长期暴露于自由基之中所引起的表面裂缝和裂隙。由于在长期暴露于自由基中所引起的裂缝和裂隙中会发生脱钙作用，而当脱钙的珐琅质起着海绵的作用时，色斑很容易又重新出现。本发明中，暴露于自由基中的时间的减少降低了产生裂缝和裂隙的可能性，因此，对于更深的颜色，产生了明显延长的或持久的增白效果。此外，暴露周期长会引起珐琅质变脆。我们认为本发明的组合物和方法避免了对珐琅质的损害。

[0039] 在一个实施方案中，活化剂不仅能发射波长范围约为400nm-570nm的光，而且能够吸收波长约为400nm-570nm的光。这种活化剂被波长为400nm-570nm的光所活化。因此，在一个实施方案中，活化剂吸收波长范围约为400nm-570nm的光。在另一个实施方案中，活化剂吸收波长约为470nm-550nm的光。因此，该实施方案使得光化性光的能量得到最佳的吸收，并且使光透过牙质和珐琅质也达到最佳化。

[0040] 无须与任何特定的理论相联系，我们也可以认为本发明的活化剂暴露于光化性光中能够促进光能的分散，继而导致在凝胶内的过氧化物产生瞬间的和完全的光化学活化。可以认为所述凝胶体能较好地发射波长范围约为400mm—570mm的光，所以，当活化剂暴露于光化性光之中时，光能的分散导致了过氧化物的光化学活化的加速。同时，这些实施方案使得光化性光的能量被活化剂的吸收达到最佳化，光透过组合物、牙质和珐琅质也达到最佳化。

[0041] 在一个实施方案中，所述组合物还包括稳定剂。在一个实施方案中，稳定剂使组合物中过氧化物的浓度稳定数天、数星期、数月、一年或几年。在一个实施方案中，所述的稳定剂不仅可以稳定氧化剂，而且是pH的调节剂和/或稳定剂。在另一个实施方案中，所述稳定剂是乙酸钠。在一个实施方案中，加入乙酸钠直至达到期望的pH值。在另一个实施方案中，组合物包含约0.1%-约50%的稳定剂。在此范围内的任何值和范围都意味着被包括在本发明的保护范围内。

[0042] 在一个实施方案中，稳定剂选自抗氧化剂如亚硫酸钠、金属螯合剂(如EDTA)和稳定剂(例如锡盐、磷酸和磺酸锡)。在某些实施方案中，稳定剂清除或分离或除去溶液中可能会使过氧化氢不稳定的金属离子。

[0043] 在一个实施方案中，稳定剂是乙酸钠，或者包含乙酸钠(例如三水合乙酸钠)。已发现乙酸钠抑制过氧化氢的自发反应，因此可以改进过氧化氢的稳定性。

[0044] 在一个实施方案中，组合物的pH值约为4-10的范围，或调节至约为4-10的范围。在碱性条件下，pH约为8-10时，会产生更强的自由基，过羟基离子。过羟基自由基不仅能够与黄色和棕色的色斑反应，而且甚至能与深藏于牙齿结构的灰色色团反应。在还有一个实施方案中，组合物的pH值约为5-7，或约为5-6。在某个实施方案中，组合物的pH值约为6。

[0045] 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，或可在口腔安全使用的任何其他碱性基团的盐。在另一个实施方案中，pH调节剂是过硼酸钠。本发明的某个实施方案中，单一的组分可以起到pH调节剂的作用，或起稳定剂的作用，或具有二种功能。在一个实施方案中，乙酸钠起pH调节剂的作用和稳定剂的作用。在还有一个实施方案中，pH调节剂选自碳酸氢钠、碳酸氢钙、碳酸钠和碳酸钙。

[0046] 另外，或可选择地，上述组合物可以包含增稠剂，使组合物更易于涂敷在牙齿上，这样更容易达到平滑和有效覆盖的效果。适合的增稠剂包括，但不限于混合的硅-铝氧化物、长链烃，例如合成的carbomer(例如carbopol)、三乙醇胺(例如trolamine)，以及水可溶的聚(环氧乙烷)树脂(例如polyox)。适合的增稠剂还包括酰胺淀粉。

[0047] 现已发现，使用颗粒大小的范围在0.2μm-0.7μm的试剂可保证氧化剂在颗粒表面上分布的范围更广。因此，在一个实施方案中，活化剂的颗粒大小约为2μm以下或在1μm以下。在其他实施方案中，活化剂的颗粒大小约为0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3或0.2μm以下。在其他一些实施方案中，活化剂的颗粒大小约为0.1-0.8μm，0.2-0.7μm或0.3-0.6μm。

[0048] 另外，或可选择地，增稠剂可包括发烟二氧化硅和/或任何其他惰性无机材料，这种无机材料可以用作载体，并有助于将活性氧传送至牙齿的表面。颗粒尺寸小的发烟二氧化硅(例如，约0.2μm-0.4μm)可保证过氧化氢有效地分散以及光能在氧化组分内的反射。

[0049] 在一些实施方案中，本发明的组合物包括反应促进剂或加速剂。在一个实施方案中，组合物包含过硼酸钠。过硼酸钠在自由基的形成中(与水反应释放出过氧化氢)具有优先于过氧化氢的反应能力。使用一种或多种活化剂(例如过硼酸钠)是有利的，因为活化剂能够吸收并保留例如由光化性光在组合物内产生的热量，这样，就把这些热量局限于凝胶内，以便促进反应而又不致使牙齿受到加热，加热牙齿会引起敏感性。此外，促进反应意味着与常用的组合物相比，所述组合物能更快地被除去，由此减少了病人暴露于组合物之中的时间，减弱了敏感性和/或对组织和牙齿的其他损害。

[0050] 在一个实施方案中，本发明的组合物包含约0.8%-15%，或约0.3%-18%的促进剂。

[0051] 还有一个实施方案中，本发明的组合物包含凝胶剂。优选凝胶剂也是半透明剂。例如可以使用亲水性的凝胶剂，以增加所形成的组合物或凝胶剂的半透明度。

[0052] 在某些实施方案中，凝胶剂的性质(例如其亲水性)防止了凝胶在暴露于光化性光之中时的蒸发，由此改善了牙齿涂层区的水合作用。随着牙齿及其周围组织的水合作用的增加，不舒适和敏感性程度会减弱。在一个实施方案中，凝胶剂可包括，举例来说，一种或多种改性淀粉和/或葡萄糖。在一个实施方案中，改性的淀粉和/或葡萄糖在冷水中被活化。在一些实施方案中，凝胶剂进一步提高了组合物的粘稠度，便于组合物在牙齿表面的涂敷。

[0053] 将半透明剂加入组合物中，和/或通过，例如，光化性光、发射光和/或加热使其活化，可以提高组合物的半透明度或透明度。在一个实施方案中，半透明剂使组合物的蒸发作用减到最小。另外，或可选择地，所述凝胶剂或半透明剂通过吸收组合物中产生的热而使热效应减到最小。

[0054] 在一个实施方案中，组合物是半透明的。在另一个实施方案中，组合物是透明的。在某个实施方案中，组合物对于光化性光(例如，绿、蓝绿或蓝光，该组合物要暴露在其中)来说，是半透明或透明的。

[0055] 在一个实施方案中，组合物包括氧化剂(如过氧化氢)，促进剂(如过硼酸钠)，活化剂(曙红B或赤藓红B或二者)，稳定剂(如乙酸钠)，pH调节剂，增稠剂(如发烟的二氧化硅或二氧化硅或二者)，以及凝胶剂。在一个实施方案中，组合物的pH值约为6-10。在一些实施方案中，组合物的pH值约为8-10。

[0056] 本发明的另一个方面提供了一种使牙齿增白的方法，所述方法包括至少在一颗牙齿上涂敷本发明的使牙齿增白的组合物，然后将此涂敷的使牙齿增白的组合物暴露于光化性光之中，使氧化剂活化。该组合物可以是本说明书描述的任何一种组合物。

[0057] 在一个实施方案中，漂白牙齿的方法是在普通条件下的牙医工作室内或者牙齿手术室内实施的。组合物可以由已混合好组合物的chair-side(一种可在椅旁完成牙齿增白疗程的器件)提供，也可以不需要通过混合组合物的chair-side来提供，然后将组合物涂敷于需要增白的牙齿表面。然后，再将组合物暴露于光化性光之中以促进氧化剂的分解以及自由基的形成。在一个实施方案中，可以先用一些或所有的组分制备预混合物，然后在chair-side中混合并涂敷在牙齿上。在一个实施方案中，可先制备过氧化氢/乙酸钠溶液的预混合物，贮藏备用。另外，或可选择地，一些或所有的其余组分也可以分别预混合，贮藏备用。这样的预混合物可以贮藏，例如，至少约1年。

[0058] 本发明的组合物可以用来漂白被任何试剂或病症污染的牙齿。例如，所述组合物可以用来漂白因污斑(例如香烟、咖啡、茶和/或食物污斑)、氟中毒、发育障碍、细菌、遗传、四环素抗生素、外伤、血液分解、牙齿发育过程中存在的颜料而被污染的牙齿。

[0059] 任何光化性光的光源都可以使用，优选的光源能够发射适合于在组合物中所用的活化剂的波长的光。例如，在一个实施方案中，使用了氩激光。在另一个实施方案中，用磷酸氧钛钾(potassium titanyl phosphate，KTP)激光(例如GreenLight™激光)作为光源。在一个实施方案中，所用的光源发射的光的波长为活化剂的吸收波长或接近该吸收波长，如果组合物中包含几种活化剂，所述光源发射的光的波长为至少其中一种活化剂的吸收波长或接近该吸收波长。

[0060] 荧光染料用接近其吸收峰的波长的光(即激发曲线)照射时，出现(例如发射)最强的荧光。因此，在一个实施方案中，光化性光的波长约为活化剂的吸收波长。在一个实施方案中，光化性光的波长范围约为470nm-550nm。在另一个实施方案中，光化性光的波长范围约为470nm-520nm。在还有一个实施方案中，氩激光提供的光化性光的波长范围约为470nm-520nm。再有一个实施方案中，光化性光的波长约为530nm-535nm。还有另一个实施方案中，波长范围约为530nm-535nm的光化性光的光源为KTP激光。在此实施方案中，光是设置在约532nm的KTP激光。在另一个实施方案中，一种光固化装置用作光化性光的来源。

[0061] 在一个实施方案中，牙齿暴露于光化性光中少于20分钟，另一个少于10分钟，另一个少于5分钟。在一个实施方案中，牙齿暴露于光化性光中少于4、3、2或1分钟。在一个实施方案中，本发明提供了一种在约1分钟内使牙齿的色调增白至少2级的方法。在一些实施方案中，没有明显的治疗后的敏感性。在其余的实施方案中，没有治疗后的敏感性。

[0062] 在一个实施方案中，将牙齿增白组合物涂敷在牙齿上，然后将牙齿暴露在多次施

加的光化性光之中，每颗牙齿每次的暴露时间为约4-6秒。在一些实施方案中，牙齿暴露在光化性光中至少2、3、4、5或6次。在一些实施方案中，每次暴露于光化性光中之前涂敷新鲜的牙齿增白组合物。在一些实施方案中暴露于光化性光中的总时间约少于1分钟。其余的实施方案中，暴露于光化性光中的总时间少于约60、40、30或20秒。

[0063] 在一个实施方案中，牙齿的色调增白了至少7级、6级、5级、4级、3级、2级或1级。色调可以用很多种色标中的任何一种在治疗之前和之后进行测定，色标包括，例如VITA®(Vita Zahnfabrik H.Rautcr GmbH&Co.,KG)，CHROMASCOP®(Ivoclar Vivadent,Inc)或BIODENT(Dentsply Internatinal)色标。也可以选择采用色调获取系统，例如Shade Eye NCC Dental Chroma Meter，在治疗之前和/或之后进行测定。

[0064] 在一个实施方案中，牙齿在光化性光中暴露总时间为少于约1分钟时，其色调至少可增白2级、3级、4级、5级、6级或7级。在一些实施方案中，牙齿在光化性光中暴露时间为少于约40秒钟时，其色调至少可增白2级、3级、4级、5级、6级或7级。在一些实施方案中，牙齿在光化性光中暴露时间为少于约30秒时，其色调至少可增白2级、3级、4级、5级、6级或7级。在一些实施方案中，牙齿在光化性光中暴露的总时间为少于约20秒，甚至少于约10秒时，其色调至少可增白2级、3级、4级、5级、6级或7级。

[0065] 在一个实施方案中，降低了因过氧化氢的渗入而引起的牙髓短暂性发炎的风险，达到了不明显的程度和/或消除。在一些实施方案中，活化剂(如曙红B和赤藓红B)和光化性光的协同效应产生了瞬间的和完全的光化学反应。因此，牙质、牙髓和/或周围组织暴露在组合物中的氧化剂和/或其他组分中的时间极大减少。

[0066] 本发明还有一个方面是提供一种牙齿增白的方法，所述方法包括对至少一颗牙齿施加光化性光和涂敷本发明的组合物(本说明书所述的任一种组合物)，这样使牙齿的色调在少于约10分钟内至少增白2级。在另一个实施方案中，牙齿的色调在少于约5分钟、少于约4分钟、少于约3分钟、少于约2分钟或约1分钟内，至少增白2级。在一些实施方案中，牙齿的色调至少增白3级、4级或5级。在一些实施方案中，没有明显的治疗后敏感性，或没有治疗后的敏感性。

[0067] 本发明还有一个方面提供了一种用来制备或涂敷本发明的牙齿增白组合物的试剂盒。在一个实施方案中，所述试剂盒包括氧化剂和发射波长约为400nm—570nm的活化剂。其中的组合物可以是本发明的任何一种组合物。在一个实施方案中，所述的组合物是未混合的，可以选择性地包括用来混合组合物的二种或二种以上组分或预混合物的器件。在另一个实施方案中，组合物不需要进行任何的混合(即，组合物已在备用状态，不需要任何预混合的chair-side)。

[0068] 在另一个实施方案中，所述试剂盒包括本发明的组合物和使用说明。另外，或可选择地，所述试剂盒可包括涂敷用的器件(如刷子、盘，或这二者)。所述试剂盒还可以包括图和其他有助于评价所期望的增白效果的信息，和/或通过本发明的方法和组合物达到期望的增白效果的信息。试剂盒也可包括光化性光的光源。

[0069] 按照本公开的说明，等同的组合物、方法和试剂盒的鉴定完全都在本领域普通技术人员的知识范围之内，不超出常规实验范围。通过以下实施例，对本发明的实践会达到更充分的理解，所述实施例在此只是为了说明本发明，而对本发明不构成任何限制。

具体实施方式

[0070] 实施例1：示范例增白组合物的制备及其被光化性光的活化

[0071] 将4mg曙红B，1mg赤藓红B，450mg发烟二氧化硅，以及45mg过硼酸钠混合，制成预混合物。另外，用乙酸钠溶液将50%的过氧化氢溶液的pH值调至6。将约4-6ml调节好的过氧化氢溶液加入在塑料混合室的预混合物中，然后立即涂敷。

[0072] 将凝胶涂敷于每个接受治疗者的牙齿的前表面，从中切牙开始，随后是侧切牙，最后是尖牙。凝胶被设置在0.5w连续波的KTP激光所活化。该激光在每颗牙齿上施加2-3秒。在这段时间内凝胶由桔红色转为透明，最后变成无光的。对于从前臼齿到前臼齿的两个完整的齿弓，在3-4分钟后将凝胶吸出，然后用棉签轻轻擦拭牙齿，以清洁珐琅质的表面。用新鲜的凝胶涂敷成第二层凝胶涂层，然后如上所述，用KTP激光活化。直到每个病人完成6次连续的涂敷，以达到期望的增白效果。这段持续的时间一般不超过40分钟。

[0073] 对比实施例2：组合物的增白效果

[0074] 由10名志愿者进行本发明示范例组合物与SMARTBLEACH激光牙齿增白体系之间的对比研究，后者是一种包含罗丹明B和过氧化氢的组合物。在涂敷增白组合物之前，记录每个病人的牙齿的色调。

[0075] 用实施例1制备的组合物涂敷牙齿，再将其暴露于波长设置在532nm的绿色激光光源的光化性光之中，整口牙的暴露时间为1分钟(每颗牙齿4-5秒)，然后除去该组合物。按照制造商的与组合物一起提供的说明，对比组合物涂敷在牙齿上之后，将其暴露于波长设置在532nm的绿色激光之中，每颗牙齿的暴露时间为30秒，然后使组合物留在牙齿表面上10分钟。该对比组合物需要涂敷3-4次，对于整口牙，总的持续时间为1.5小时。将每个志愿者的组合物除去后，用水冲洗牙齿。然后用VITA标准评价组合物的增白效果。也要通过向病人询问的方式，让病人评定他们所经受的疼痛(如果有的话)的等级。

[0076] Smartbleach™的治疗在黄色组产生了1-2个级别的色调的改变，而本发明的示范例组合物在黄色组产生了5个级别的色调的改变，例如，VITA标准的A_4-B_1。在“黄色组”(A_4-A_1)用本发明的示范例组合物治疗产生4-5个级别的色调的改变，导致其色调处于“白色组”(B_1-B_2)的范围。用示范例组合物治疗“灰色组”(C_4-C_1)和“灰棕色组”(D_4-D_2)的牙齿，在第一个治疗期间显示出2-3个级别的色调改变。

[0077] 采用以下的标准评价治疗后的敏感性：

[0078]

0 级	治疗后对热刺激或任何类型的疼痛无敏感性
1 级	对热刺激持续几秒钟的敏感性
2 级	由于热刺激产生疼痛或不舒适感，并持续 1 分钟以上。可选择或不选择用止痛剂治疗
3 级	自动产生疼痛或不舒适感，需用止痛剂控制疼痛

[0079] 用Smartbleach™体系治疗后，所有的10名接受治疗者都经受了1-3级的疼痛。用本发明的示范例组合物治疗后，9名接受治疗者没有经受疼痛（例如0级），只有一名接受治疗者经受到1级的疼痛。

[0080] 对比实施例3：光化性光源的效果

[0081] 由28名志愿者进行在用实施例1的组合物增白时，不同光化性光源的效果的比较研究。在漂白期之前每个病人实行3-4天的预防期。在涂敷增白组合物之前，记录每个病人的牙齿的色调。

[0082] 牙齿涂敷了实施例1制备的组合物后暴露于下述不同光化性光源之中：532nm的绿色激光（KTP），480-414nm的蓝色（氩）激光，光固化卤灯，和LED光固化装置。

[0083] 按照随机的活化模式，在不同病人的齿弓的左侧或右侧进行活化。具体如下：第一个病人的齿弓右侧用532nm的绿色激光活化，而齿弓左侧用480-514nm的蓝绿色激光活化。第二个病人的齿弓右侧用光固化卤灯活化，而左侧用LED光固化装置活化。第三个病人的齿弓右侧用532nm的绿色激光活化，而左侧用光固化卤灯活化。第四个病人的齿弓右侧用532nm的绿色激光活化，而左侧用LED光固化装置活化。第五个病人的齿弓右侧用480-514nm的蓝绿色激光活化，而左侧用光固化卤灯活化。第六个病人的齿弓右侧用480-514nm的蓝绿色激光活化，而左侧用LED光固化装置活化。

[0084] 除去每个志愿者牙齿上的组合物后，用水冲洗牙齿。然后用VITA标准评价组合物对牙齿的增白效果。

[0085] 用不同的光固化装置活化产生差不多的结果。用绿色激光或蓝绿色激光活化的速度是每颗牙齿4-5秒，而用光固化装置活化的速度是每颗牙齿约10秒。因此，使用绿色激光或蓝绿色激光增白整口牙齿时，其增白期通常需要大约30分钟，而用光固化装置的增白期通常需要大约40分钟。