

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480023393.2

[51] Int. Cl.

A61K 8/38 (2006.01)

A61K 8/84 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

A61K 6/027 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 2 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 100457075C

[22] 申请日 2004.8.13

[21] 申请号 200480023393.2

[30] 优先权

[32] 2003.8.15 [33] US [31] 10/641,961

[86] 国际申请 PCT/US2004/026217 2004.8.13

[87] 国际公布 WO2005/018591 英 2005.3.3

[85] 进入国家阶段日期 2006.2.15

[73] 专利权人 高露洁 - 棕榄公司

地址 美国纽约州

[72] 发明人 费林 S·K·乔普拉

P·曼达迪 N·帕特尔

R·沙斯特里

Y·-R·K·米拉卡

M·普伦西普

[56] 参考文献

US6312670B1 2001.11.6

US5374368A 1994.12.20

US5066488A 1991.11.19

US6221341B1 2001.4.24

US4971782A 1990.11.20

US6306370B1 2001.10.23

WO0019971A 2000.4.13

审查员 豆波建

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 郭广迅 段晓玲

权利要求书 2 页 说明书 9 页

[54] 发明名称

非水液体牙齿增白组合物

[57] 摘要

由在无水亲水性聚合物和粘合增强剂的口腔可接受混合物中分散的无水过氧化物化合物组成的稳定非水液体牙齿增白组合物, 该组合物当局部施加到牙齿表面上时形成包含过氧化物化合物的粘着层, 该过氧化物化合物其后从层释放以进行牙齿增白。

1. 一种适于施加到牙齿的稳定非水液体牙齿增白组合物，其包括
a)在口腔可接受无水亲水性液体聚合物中分散的 PVP/H₂O₂，所述无水亲水性液体聚合物选自聚乙二醇、具有如下通式的环氧乙烷的非离子聚合物：



其中 n 表示氧乙烯基团的平均数目，

下式的环氧乙烷和环氧丙烷的水溶性非离子嵌段共聚物：



选择嵌段共聚物的 a、b 和 c，使得环氧乙烷组分构成的该共聚物分子 65-75 wt%，共聚物的平均分子量为 2,000-15,000，和

b)粘合增强剂，其是聚乙烯基吡咯烷酮/醋酸乙烯酯共聚物或醋酸乙烯酯共聚物，

该组合物当局部施加到牙齿表面时形成包含过氧化物化合物的粘着层，该过氧化物化合物随后从层释放以进行牙齿增白。

2. 权利要求 1 的组合物，其中 PVP/H₂O₂ 的浓度为 4 wt%-50 wt%。

3. 权利要求 1 的组合物，其中液体聚合物是聚乙二醇。

4. 权利要求 1 的组合物，其中液体聚合物是聚环氧乙烷/聚环氧丙烷嵌段共聚物。

5. 权利要求 1 的组合物，其中液体聚合物存在的数量为 5-85 wt%。

6. 权利要求 1 的组合物，进一步包括煅烧的二氧化硅。

7. 权利要求 1 的组合物，其中粘合增强剂存在的数量为 0.1-4 wt%。

8. 权利要求 1 的组合物，进一步包括过氧化物活化剂。

9. 权利要求 8 的组合物，其中过氧化物活化剂是 NaHCO₃。

10. 权利要求 8 的组合物，其中过氧化物活化剂是 Na₂CO₃。

11. 权利要求 8 的组合物，其中过氧化物活化剂是葡萄糖酸锰。

12. 权利要求 8 的组合物，其中过氧化物活化剂存在的浓度为 0-10 wt%。

13. 一种增白牙齿的方法，包括：

a)制备权利要求 1 的非水液体牙齿增白组合物；

b)涂抹该组合物与牙齿接触；

c)保持组合物与牙齿每天接触数分钟；和

d)重复步骤 b)和 c)数天。

14. 权利要求 13 的方法，其中牙齿增白组合物进一步包括过氧化物活化剂。

非水液体牙齿增白组合物

发明背景

1. 发明领域

本发明涉及稳定的非水液体牙齿增白组合物。

2. 现有技术

一直以来希望人的牙齿显得明亮或“洁白”。社会对人牙齿的“白度”非常看重。牙齿白的人可享受更多的个人信心和满足感，并且甚至可以享受更大的社会接受性。

牙齿由内部牙本质层和外部硬牙釉质层组成，牙釉质层是牙齿的保护层。牙齿的牙釉质层是自然不透明白色或轻微灰白色的。牙釉质层可以被染色或变色。牙齿的牙釉质层由羟磷灰石矿物晶体组成，该晶体产生一定程度的多孔表面。这些羟磷灰石晶体形成构成牙釉质表面的微观六角形棒或棱柱。结果是牙釉质层的表面呈现在棱柱之间的微观空间或孔。据信牙釉质层的此多孔性质允许染色剂和变色物质渗透牙釉质并使牙齿变色。这些剩余的物质可占据微观空间并最终改变牙齿的颜色。

人们每天面对或接触的许多物质可“染色”或降低人牙齿的“白度”。特别地，人们消耗的食品、烟草产品和流体倾向于染色人的牙齿。这些产品或物质倾向于在牙齿的牙釉质层上累积并在牙齿上形成表膜。这些染色和变色物质然后可渗透牙釉质层。此问题是逐渐地在许多年内发生的，但赋予人们牙齿的牙釉质显著的变色。只要变色的牙齿仍然健康和不带来任何健康危险或问题，将变色牙齿增白的产品或物质将是有利的。

同样必须的是要由消费者在家庭或私自使用的牙齿增白产品安全和容易使用并且在它在零售店货架上贮存期间以及在由用户使用的时间内保持它的增白效果。

目前可用于增白牙齿的产品和物质包括各种不同的成分，但主要的活性成分是配制成含水液体、溶液、糊剂或凝胶的过氧化物试剂。由于在水溶液中的过氧化物化合物是相对不稳定的，这些产品在贮存时随时间损失它们的效果。对过氧化物不稳定性的此倾向限制了

含水液体增白产品用于增白牙齿的功用。因此非常需要提供稳定的过氧化物增白液体以进行实质增白。

发明概述

根据本发明的一个方面,提供由无水过氧化物增白剂在无水液体亲水性聚合物中的无水液体悬浮液组成的稳定非水牙齿增白组合物,该悬浮液当施加到牙齿时是足够粘性的以形成含过氧化物的组合物在牙齿牙釉质表面上的粘着的连续层。

本发明的无水液体亲水性聚合物提供稳定的载体,该载体防止在贮存期间和在使用之前过氧化物增白剂的分解。一旦在牙齿表面上施加,在施加了组合物的牙齿牙釉质表面上的唾液溶解或崩解含过氧化物的层,导致过氧化物的快速分解,它转而提供增白效果。

本发明的非水液体增白组合物是可以方便地涂抹到牙齿牙釉质表面上的便携式口腔护理牙齿增白剂。在涂抹到牙齿上时,施加的非水液体增白组合物形成含过氧化物的悬浮液的粘着层,该粘着层具有在延长的时间,如约 5-约 30 分钟的时间内释放过氧化物增白剂的能力。施加的层粘附到牙齿表面,由此释放的过氧化物源然后增白施加了组合物的牙齿。组合物保持在非水状态提供在贮存时对分解基本稳定的过氧化物来源。

优选实施方案的描述

在此采用的术语“亲水性”聚合物表示在 25℃下水溶解度为至少约一克每 100 克水的有机聚合物。在此采用的术语“疏水性”聚合物或“水不溶性”聚合物表示在 25℃下水溶解度小于约一克每 100 克水的有机聚合物。在此使用的术语“非水”表示在本发明的组合物中存在小于 10 wt%的水。

本发明的组合物是粘性悬浮液,该悬浮液在贮存期间保持它的一致性,使得产品能够由软敷料器刷涂在牙齿表面上或由条状包衣层施加。

非水亲水性液体聚合物

根据本发明用作过氧化物载体的聚合物是选自水溶性和水分散性有机聚合物的液体亲水性聚合物。可以采用聚合物的混合物,并且含量为约 1.0-50%的疏水性聚合物可以与亲水性聚合物一起包含在其中以增强液体牙齿增白组合物的粘附性能。

用于本发明实践的非水亲水性聚合物优选为组合物提供约 10,000 cps 至 600,000 cps 的粘度。

适用于本发明实践的非水液体亲水性聚合物载体的例子包括聚乙二醇、具有如下通式的环氧乙烷的非离子聚合物：



其中 n 表示氧乙烯基团的平均数目。购自 Dow Chemical 的聚乙二醇由数字如 200、300、400、600、2000 标示，它们表示聚合物的近似平均分子量。聚乙二醇 200、300、400 和 600 在室温下为透明粘性液体，并优选用于本发明的实践。

用于制备本发明组合物的第二种优选的非水液体亲水性聚合物由下式的环氧乙烷和环氧丙烷的水溶性非离子嵌段共聚物组成：



优选选择嵌段共聚物(关于 a 、 b 和 c)使得环氧乙烷组分构成的该共聚物分子约 65-约 75 wt%，并且共聚物的平均分子量为约 2,000-约 15,000，共聚物在液体牙齿增白组合物中存在的浓度使得组合物在室温(23℃)下为液体。

用于本发明实践的特别需要的嵌段共聚物购自 BASF 并标示为 Pluraflo L1220，它的平均分子量为约 9,800。亲水性聚(环氧乙烷)嵌段平均为约 65 wt% 的聚合物。

典型地，用于本发明组合物的非水液体亲水性聚合物载体存在的数量为约 5-85 wt%。优选，液体聚合物存在的数量为约 55-约 70 wt%。

粘合增强剂

粘合增强剂用于本发明的组合物以增强无水亲水性聚合物的粘附性能并包括无机材料以及有机天然和合成聚合物。无机材料包括无定形二氧化硅化合物，它用作增稠剂，包括以商标如 Cab-o-sil 煅烧的二氧化硅获得的由 Cabot Corporation 制造并由 Lenape Chemical, bound Brook, NJ 分销的胶体二氧化硅化合物；来自 J. M. Huber Chemicals Division, Havre de Grace, MD 21078 的 Zeodent 165；和也称为 Sylodent 15，购自 Davison Chemical Division, W. R. Grace Corporation, Baltimore, MD 21203 的 Sylox 15。

优选的无定形煅烧的二氧化硅化合物可采用粉末形式从

Degussa Company 以商品名称 “Aerosil” 获得。各种类型的 Aerosil 可依赖于制造工艺中的变化获得。Aerosil 200 是亲水性煅烧的二氧化硅, 表面积为约 200 平方米每克, 平均粒度为约 10-12 纳米和致密化表观密度为约 50 g/l 并优选用于本发明的实践。

用作本发明实践中使用的粘合增强剂的有机聚合物包括亲水性聚合物如卡波姆如羧基亚甲基聚合物如丙烯酸聚合物和丙烯酸共聚物。羧基聚亚甲基是含有活性羧基的轻微酸性的乙烯基聚合物。优选用于本发明实践的羧基聚亚甲基是与大约 0.75% 到大约 1.5% 聚烯丙基蔗糖交联的丙烯酸共聚物, 它以商品名称 Carbopol 934、974 由 B. F. Goodrich 销售。

疏水性有机材料也用作本发明实践中的粘合增强剂, 包括疏水性材料如蜡如蜂蜡、矿物油、塑性凝胶(矿物油和聚乙烯的共混物)、凡士林、白凡士林、versagel(液体石蜡、丁烯/乙烯/苯乙烯氢化共聚物的共混物)丙烯酸酯和醋酸乙烯酯聚合物和共聚物、聚乙烯蜡、硅氧烷聚合物如聚二甲基硅氧烷、硅氧烷弹性体、有机硅树脂、硅酮橡胶和聚乙烯基吡咯烷酮/醋酸乙烯酯共聚物。

少量无水溶剂如乙醇以及湿润剂如甘油也可用于调节本发明液体组合物的粘度并且在本发明非水液体增白组合物中存在的数量为约 0.1-约 25 wt% 且优选为约 0.3-约 20 wt%。

无水增白剂

用于本发明实践的无水增白剂包括无水含过氧化物的化合物如脲过氧化物、过碳酸钠、过硼酸钠和 PVP-H₂O₂ 络合物(以下称 “PVP-H₂O₂”)。PVP-H₂O₂ 两者线性和交联的络合物是本领域已知的并公开于 US 3,376,110 和 US 3,480,557 并且用于治疗普通痤疮的组合物(US 5,122,370)。PVP-H₂O₂ 络合物公开于 US 5,122,370。PVP-H₂O₂ 在无水环境中是稳定的。通过暴露于含水环境, 如在口腔中, 增白剂离解成单个物质(PVP 聚合物和 H₂O₂)。PVP-H₂O₂ 络合物通常由约 80 wt% 聚乙烯基吡咯烷酮和 20 wt% H₂O₂ 组成。

无水增白剂在本发明的液体增白组合物中存在的浓度为约 1-约 50 wt% 并优选为约 10-约 25 wt%。

表面活性剂

与过氧化物化合物相容的非离子表面活性剂用作增溶剂、分散

剂、乳化剂和润湿剂并对增溶如果包括在液体增白组合物中的香料特别有效。特别有用的非离子表面活性剂是山梨醇与 C_{10} - C_{18} 脂肪酸的水溶性聚氧乙烯单酯，以 Tween 商标销售。Tween 表面活性剂是山梨醇(和山梨醇酸酐)的 C_{10} - C_{18} 脂肪酸酯的混合物，主要由单酯组成，与约 10-30，优选约 20 摩尔环氧乙烷缩合。脂肪酸(脂族氢碳基单羧酸)可以是饱和或不饱和的，如月桂酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸。聚山梨醇酯 20(如 Tween20)是特别优选的并通常称为聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单月桂酸酯。非离子表面活性剂构成液体组合物的约 0-50 wt%且优选 0.5-40 wt%。

香料

本发明的非水液体增白组合物也可包含增香剂。用于本发明实践的增香剂包括精油以及各种增香醛、酯、醇和相似材料。精油的例子包括绿薄荷、薄荷、冬绿、黄樟、丁香、洋苏草、桉树、马郁兰、肉桂、柠檬、酸橙、葡萄柚和橙子的油。同样有用的是化学品如薄荷醇、香芹酮和茴香烯。在这些物质中，最通常采用的是绿薄荷、薄荷和冬绿的油。将增香剂以约 0.1-约 2 wt%和优选约 0.1-约 0.5 wt% 的浓度引入本发明的增白液体组合物。

增甜材料也用作增香材料的补充物。合适的增甜剂是水溶性的并包括糖精钠、环己氨基磺酸钠、木糖醇、紫苏糖、D-色氨酸、阿司帕坦、二氢查耳酮等，浓度为约 0.01-约 1 wt%。优选是糖精钠。

本发明的非水液体增白组合物以包含增白剂的可流动粘性液体悬浮液的形式制备并按原样施加到用户的牙齿上，如通过用软敷料器刷涂抹。用户施加后在牙齿上留下一层厚液体悬浮液层。与唾液的接触引起 H_2O_2 对所施加的牙齿部位从无水增白化合物的缓慢释放，提供牙齿部位的长期增白处理。

含过氧化物的液体悬浮液层不包含对其赋予不可接受味道或质地的成分，该成分使得它令用户不愉快并强烈地粘附到牙齿牙釉质上。悬浮液是足够粘性和粘着的以在牙齿上保留一定时间，例如约 5-约 30 分钟以引起增白效果和抵抗通常由唇和舌头施加的力。尽管施加的液体增白组合物层就位，但用户要避免咀嚼。增白组合物可以如和当需要时按意愿由标准口腔卫生方法如刷牙或通过用醇类漱口液冲洗除去。在就位的同时包衣层脱除剂在低且相对恒定的速率

下并采用足以有效进行污点从牙齿脱除的浓度下包含在其中。

过氧化物活化剂

过氧化物分解活化剂如碳酸氢钠、碳酸钠、葡萄糖酸锰可以引入本发明的液体增白凝胶组合物。由于无水组合物，所以当在贮存的非水液体组合物中存在时，活化剂对氧化物增白剂是相对非活性的。当施加到牙齿的液体增白组合物与口腔中的唾液接触时，活化剂的作用是与过氧化物反应以释放氧。过氧化物活化剂在本发明的非水液体组合物中存在的浓度为约 0-约 10 wt%并优选约 1-约 5 wt%。

可以引入本发明的液体增白组合物的其它成分包括通常用于口腔护理配制剂的任何材料。这些物质包括：抗菌剂，如玉洁纯、氯己定，铜-、锌-和亚锡盐如柠檬酸锌、硫酸锌、甘氨酸锌、柠檬酸钠锌和焦磷酸亚锡，血根碱提取物，灭滴灵，季铵化合物如氯化十六烷基吡啶；双胍，如葡萄糖酸洗必太、海克替啶、奥替尼啶、阿来西定；和卤代双酚化合物，如 2,2'-亚甲基双-(4-氯-6-溴苯酚)；抗炎剂，如布洛芬、氟比洛芬、阿司匹林、吲哚美辛等；防龋剂，如钠-、钙-、镁-和亚锡氟化物、胺氟化物、单氟磷酸二钠和三偏磷酸钠；牙斑缓冲剂，如脲、乳酸钙、甘油磷酸钙和聚丙烯酸锶；维生素如维生素 C；植物提取物；脱敏剂，如柠檬酸钾、氯化钾、酒石酸钾、碳酸氢钾、草酸钾、硝酸钾和锶盐；有效抗牙齿牙垢的试剂，如包括单、二、三和四碱金属的焦磷酸盐和焦磷酸铵及三聚磷酸盐；生物分子，如杆菌素、抗体、酶如番木瓜酶、葡萄糖淀粉酶；遮光剂、颜料、着色剂和具有防龋效力的氟化物离子供给盐如氟化钠、氟化钾、氟化锡如氟化亚锡。

组合物制备

通过在合适的容器如带有混合器的不锈钢罐中加入和混合组合物的成分制备本发明的非水液体增白组合物。在液体增白组合物的制备中，将成分采用如下顺序有利地加入混合器中：亲水性聚合物、无水过氧化物化合物增白剂、粘合增强剂、过氧化物活化剂和任何所需的增香剂或增甜剂。然后混合成分以形成均匀的分散体/溶液。

本发明由如下实施例举例说明，但不由此受限制。

实施例 I

使用下表 I 中列出的成分制备一系列液体增白涂抹组合物。

组合物 成分	表 I						
	A	B	C	Wt %			
	D	E	F	G			
PEG 400	71.20	33.50	51.50	21.50	12.50	37.00	—
聚乙烯/聚丙烯嵌段共聚物 *	—	—	—	50.00	60.00	35.00	54.5
无定形二氧化硅 **	3.00	1.50	3.00	1.50	0.50	3.00	—
过碳酸钠	24.00	24.00	24.00	25.00	25.00	24.00	24.00
醋酸乙烯酯共聚物	0.50	—	—	—	—	—	—
无水乙醇	0.50	—	—	0.50	0.50	—	—
聚氧乙烯脱水山梨醇 ***	—	40.00	—	—	—	—	—
聚二甲基硅氧烷 (350 cst)	—	—	—	—	—	—	20.00
PVP/VA 共聚物	—	—	20.00	—	—	—	—
凡士林	—	—	—	—	—	—	—
糖精钠	0.80	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
香料	—	—	0.50	0.50	0.50	—	0.5

* Pluraflo L-1220

**Aerosil 200

***聚山梨酸酯 60

稳定性

通过在密封塑料瓶中包装组合物并将瓶子暴露于 120°F 测定表 I 的非水液体增白组合物的贮存稳定性。使用碘定量滴定法测定在对 120°F 的温度暴露 4 周之后从液体增白组合物回收的过氧化氢百分比。过氧化物回收结果显示非水液体增白组合物即使在 120°F 的高温下贮存 4 周之后也是有效的增白组合物。

使用设计以容纳总计八个牛牙釉质块(四个在每个池中)的一对流动池测定液体组合物的增白效果。牛牙釉质块使用已建立的染色程序刚刚染色获得(印第安纳大学, 印第安纳波利斯, IN)。在使用比色计(Minolta CR-321)根据初始 L*、a*和 b*数值(CIELAB)的试验之

前, 初始 L^* 、 a^* 和 b^* 数值尽可能接近地匹配。这些初始数值典型地是 $L^*=25.00$, $a^*=3.00$, 和 $b^*=5.00$ 到 $L^*=35.00$, $a^*=5.00$, 和 $b^*=7.00$ 。 L 、 a 、 b 值在略微不同的位置在牛牙釉质块的表面上测量四次。

为模拟人嘴的唾液, 制备保持在 37°C 的人造唾液缓冲液, 它包含通常存在于唾液中的在人唾液中发现的典型含量的盐。

将牛牙釉质块放入流动池并使用刷子均匀施加液体组合物, 使用容器的重量差确定施加的产品数量。以 0.6 ml/min 流过牙齿 30 min 。平均初始和最终比色计读数用于根据 $\Delta E = ((L_f - L_i)^2 + (b_f - b_i)^2 + (a_f - a_i)^2)^{1/2}$ 计算 ΔE 。报导的最终 ΔE 是在抛弃极端值之后使用 Student 测验(95% 置信水平)的所有观察值的平均值。结果记录于下表 II 中。出于比较的目的, 重复实施例 I 的增白效果测试过程, 区别在于还评价了包含 $6.75\text{ wt\%}$ 过氧化氢的记作组合物 X 的市售涂抹式含水牙齿增白组合物的增白效果。这些评价测试的结果记录于下表 II 中。

表II 增白效果	
液体凝胶配方	ΔE
A	17
B	17
C	17
D	34
E	20
F	26
G	26
X	5.3
Y	5.3

表 II 中记录的结果显示本发明组合物(组合物 A-G)的增白效果(ΔE)对比市售液体牙齿增白组合物 X 和 Y 显著更有效。

实施例 II

将记作“组合物 I-O”的一系列无水液体增白凝胶组合物采用 PVP- H_2O_2 或过碳酸钠制备或将两种无水过氧化物化合物的组合物引入非水液体载体, 其中聚乙烯基吡咯烷酮/醋酸乙烯酯共聚物

(PVP/VA)或煅烧的二氧化硅是流变改进剂。这些组合物的成分列于下表 III 中。

表III							
组合物	I (Wt.%)	J (Wt.%)	K (Wt.%)	L (Wt.%)	M (Wt.%)	N (Wt.%)	O (Wt.%)
成分							
过碳酸钠	--	--	--	--	2	24	24
PVP-过氧化氢	30	30	20	10	30	--	--
PEG 600	62.9	--	73	85	64	70.9	72
PEG 400	--	62.5	--	--	--	--	--
煅烧的二氧化硅	5	5	5	3	3	5	3
NaHCO ₃	2	2	1	--	--	--	--
NaCO ₃	--	--	--	1	--	--	--
PVP/VA聚合物	0.1	0.5	1	1	1	0.1	1
总计	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

组合物 I-M 的制备

将聚乙二醇(PEG)采用轻微搅拌加入 PVPH₂O₂ 以形成淤浆。然后将混合物采用连续搅拌加热到约 70℃直到 PVPH₂O₂ 完全溶于 PEG 混合物。然后将 PVP/VA 聚合物加入 PEG 载体,随后加入煅烧的二氧化硅。均化混合物直到形成均匀混合物(约 10 分钟)。将固体活化剂(NaHCO₃)在最后阶段加入混合物,并均匀搅拌,分散活性剂。

组合物 N-O 的制备

采用搅拌将 PVP/VA 聚合物溶于 PEG 载体。加入煅烧的二氧化硅,随后混合直到混合物变得视觉上均匀。然后将过碳酸钠加入混合物并搅拌以制备均匀组合物。

使用牛牙齿按照实施例 I 的过程测定液体增白凝胶配制剂 I 和 J 的增白效果。

表IV	
增白效果	
液体凝胶配方	ΔE
I	20
J	20