(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105853257 A
(43)申请公布日 2016.08.17

(21)申请号 201610283743.3

(22)申请日 2011.06.02

(30)优先权数据
PCT/US2010/061711 2010.12.22 US

(62)分案原申请数据
201180061929.X 2011.06.02

(71)申请人 高露洁－棕榄公司
地址 美国纽约州

(72)发明人 S.乔普拉 P.曼达迪 V.波特
D.安图米

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 刘力

(51)Int.Cl.
A61K 8/86(2006.01)
A61K 8/22(2006.01)
A61K 8/24(2006.01)
A61K 8/81(2006.01)
A61Q 11/00(2006.01)

权利要求书2页 说明书13页

(54)发明名称

口腔护理组合物

(57)摘要

口腔护理组合物包含与过氧化氢复合的交联聚乙烯基吡咯烷酮，以及氧化乙烯-氧化丙烯嵌段共聚物。一些实施方案还包含钙磨料，例如焦磷酸钙或碳酸钙，一些可具有少于3%的水。

CN 105853257 A

1.一种洁牙剂组合物，所述组合物包含：(i)包含与过氧化氢复合的交联聚乙烯基吡咯烷酮的增白复合物，其中所述增白复合物含有按重量计约10-30%的过氧化氢，和按重量计约5-15%的总氮；(ii) 平均分子量大于5000 Da的氧化乙烯、氧化丙烯嵌段共聚物，其基本上不含平均分子量小于5000 Da的氧化乙烯、氧化丙烯嵌段共聚物。

2.权利要求1的组合物，其中所述氧化乙烯、氧化丙烯嵌段共聚物包含(氧化乙烯)$_x$-(氧化丙烯)$_y$，其中x为80-150的整数和y为30-80的整数。

3.前述权利要求中任何一项的组合物，其中所述组合物的过氧化氢按重量计的总量为0.5-3%。

4.前述权利要求中任何一项的组合物，所述组合物另外包含平均分子量400-800 Da的聚乙二醇。

5.前述权利要求中任何一项的组合物，所述组合物含有少于3%的水。

6.前述权利要求中任何一项的组合物，所述组合物为包含选自钙磷酸盐和碳酸钙的钙磨料的牙膏。

7.权利要求6的组合物，其中钙磨料包含焦磷酸钙。

8.权利要求7的组合物，所述组合物包含按重量计的以下成分：

a. 甘油	3-7%
b. 丙二醇	20-30%
c. 氧化乙烯、氧化丙烯嵌段共聚物，平均 MW >5kDa	5-15%
d. 聚乙二醇 600	5-15%
e. 与 15-25% H_2O_2 复合的交联聚乙烯基吡咯烷酮	3-16.5%
f. 焦磷酸钙	25-45%

。

9.权利要求1-5中任何一项的组合物，所述组合物为凝胶无磨料洁牙剂。

10.权利要求9的组合物，所述组合物包含另外的线性和/或交联聚乙烯基吡咯烷酮。

11.权利要求9的组合物，所述组合物包含：

a. 甘油	10-55%
b. 丙二醇	5-30%
c. 氧化乙烯、氧化丙烯嵌段共聚物，平均 MW >5kDa	1-10%
d. 聚乙二醇 600	5-15%
e. 另外的线性和/或交联聚乙烯基吡咯烷酮	1-15%
f. 与 15-25% H_2O_2 复合的交联聚乙烯基吡咯烷酮	3-16.5%

。

12.权利要求11的组合物，其中所述另外的线性和/或交联聚乙烯基吡咯烷酮以按重量计约9%的浓度存在。

13.权利要求11或12的组合物，所述组合物进一步包含选自钙磷酸盐和碳酸钙的钙磨料。

14.权利要求13的组合物，其中所述钙磨料为焦磷酸钙，并且以按重量计约0.1-约20%

的浓度存在。

15.权利要求11-14中任何一项的组合物，其中甘油以按重量计约14-32%的浓度存在。

16.权利要求11-15中任何一项的组合物，其中丙二醇以按重量计约9-约25%的浓度存在。

17.一种任何一项前述权利要求的组合物，其中包装有所述组合物的管的顶部直径，在于60℃下老化1周之后扩大少于0.1 cm。

18.一种任何一项前述权利要求的组合物，其中包装有所述组合物的管的顶部直径，在于60℃下老化1周之后扩大少于管的顶部直径的1%。

19.一种任何一项前述权利要求的组合物，其中所述组合物在LumiSizer 110分析离心机中2050 rpm下60分钟后未呈现不可接受水平的相分离。

口腔护理组合物

[0001] 本申请是申请日为2011年6月2日、申请号为201180061929.X、发明名称为“口腔护理组合物”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

本申请要求2010年12月22日提交的PCT/US10/61711的优先权，其内容通过引用以其全部结合到本文中。

[0003] 背景

包含过氧化物的洁牙剂配方为已知的，并且用于清洁和增白牙齿。过氧化物可漂白牙齿、去除污渍和杀死致龋细菌。然而，过氧化物化合物为高反应性的，并且因此难以配制。此外，过氧化氢可自发分解以形成氧气(O_2)和水，使得在储存时，洁牙剂容器可膨胀、破裂或泄漏，并且剩余的配方将不具有足够的剩余过氧化物以有效地清洁和增白牙齿。一些洁牙剂配方起初包含非常高水平的过氧化物，这种过氧化物随着时间的推移而分解，使得在应用时递送的过氧化物的确切量是可变的，并且很大程度上取决于洁牙剂已经储存多长时间和在什么条件下储存。

[0004] 包含钙磷酸盐比如焦磷酸钙、二碱式磷酸钙二水合物、磷酸三钙和聚偏磷酸钙的磨料用于洁牙剂材料，因为除了提供清洁牙齿的磨蚀作用，这种盐还提供钙和磷酸盐的来源，这可助于构建和修复牙齿。钙盐比如碳酸钙也常用作磨料。然而，在氧化条件下，钙离子可易于形成过氧化钙(CaO_2)和氧化钙(CaO，也称为生石灰)，其为高反应性和腐蚀性的，例如与水发生放热反应形成氢氧化钙($Ca(OH)_2$)。因此使用钙盐的洁牙剂对于用过氧化物配制不是优选的。

[0005] 包含过氧化物的无磨料洁牙剂也存在配制问题。尽管消除了与磨料相互作用的问题，过氧化物可仍然与配方的其它组分反应和/或分解释放O_2。

[0006] 通过暴露于含水环境，如在口腔中时，PVP-H_2O_2解离成为单个物类(PVP聚合物和H_2O_2)。PVP-H_2O_2复合物通常由按重量计约80%的聚乙烯基吡咯烷酮和按重量计20%的H_2O_2组成。例如在WO/2007/037961及其母案美国公开号US 2007-0071695 A1中描述了包含PVP-H_2O_2复合物的单相增白洁牙剂化合物，其内容通过引用结合到本文中。

[0007] 尽管存在许多包含过氧化物的凝胶的出版物，但这种凝胶通常用于牙科托盘或条带，而不是用于使用牙刷的应用，并且这种凝胶不一定适合用作洁牙剂，因为它们可粘附于牙刷，而不易于冲洗掉，并且由于缺乏由该产品提供的发泡而留给消费者不愉快的经历。

[0008] 因此需要适合于长期储存和适合于日常消费使用的改进的过氧化物洁牙剂配方。

[0009] 概述

在一些实施方案中，本发明提供口腔护理组合物，所述组合物在长期储存期间稳定，并且保持对清洁和增白牙齿有效。在一些实施方案中，本发明提供包含以下的口腔护理组合物：(i) 与过氧化氢复合的交联聚乙烯基吡咯烷酮和(ii) 磨料。在一些实施方案中，磨料为钙磨料。在其它的实施方案中，本发明提供一种口腔护理组合物，所述组合物包含与过氧化氢复合的交联聚乙烯基吡咯烷酮，和稳定量的另外的线性和/或交联聚乙烯基吡咯烷酮。在进一步的实施方案中，本发明提供包含以下的口腔护理组合物：(i) 与过氧化氢复合的

交联聚乙烯基吡咯烷酮，和式(氧化乙烯)$_x$-(氧化丙烯)$_y$的氧化乙烯、氧化丙烯嵌段共聚物，其中x为80-150的整数和y为30-80的整数，具有大于5000 Da的平均分子量。本发明的进一步实施方案自详述和实施例为显而易见的。

[0010] 详述

自始至终使用的范围用作用于描述在所述范围内的每个数值的速记法。在所述范围内的任何数值可被选择作为范围的端点。

[0011] 本文引用的所有参考文献通过引用以其全部结合到本文中。

[0012] 如果在本公开的定义和所引用的参考文献发生冲突，以本公开为准。

[0013] 本文使用的短语“不可接受水平的相分离”指以下情况的相分离程度：(1) 当样品在LumiSizer 110分析离心机中2050 rpm下时发生的；和(2) 预测具有不可接受的物理稳定性的产品。

[0014] 在一些实施方案中，本发明提供口腔护理组合物，这种组合物包含与过氧化氢复合的交联聚乙烯基吡咯烷酮、和稳定量的另外的线性和/或交联聚乙烯基吡咯烷酮和/或含有式(氧化乙烯)$_x$-(氧化丙烯)$_y$的氧化乙烯、氧化丙烯嵌段共聚物，其中x为80-150的整数和y为30-80的整数，具有大于5000 Da的平均分子量。一些实施方案进一步包含磨料。在一些实施方案中，磨料为钙磨料。

[0015] 因此，本发明提供包含以下的洁牙剂：(i) 与过氧化氢复合的交联聚乙烯基吡咯烷酮和(ii) 式(氧化乙烯)$_x$-(氧化丙烯)$_y$的氧化乙烯、氧化丙烯嵌段共聚物，其中x为80-150，例如100-130，例如约118的整数，和y为30-80，例如约60-70，例如约66的整数，具有大于5000，例如8000-13000 Da，例如约9800的平均分子量。在一些实施方案中，本发明提供包含磨料，例如钙磨料的牙膏。在其它的实施方案中，本发明提供无磨料凝胶。

[0016] 在一个实施方案中，本发明提供在洁牙剂载体中包含以下的洁牙剂：(i) 与过氧化氢复合的交联聚乙烯基吡咯烷酮和(ii) 钙磨料。

[0017] 例如，本发明提供组合物1，一种包含以下的牙膏：(i) 包含与过氧化氢复合的交联聚乙烯基吡咯烷酮的增白复合物，(ii) 钙磨料，例如

1.1. 组合物1，其中增白复合物含有按重量计约10-30%，例如15-25%，例如约17-22%的过氧化氢，和按重量计约5-15%，例如约7-12%的总氮；例如具有与例如可得自International Specialty Products (Wayne, NJ)的Polyplasdone® XL-10，例如Polyplasdone® XL-10F基本相同的规格；

1.2. 组合物1或1.1.，其中钙磨料包含钙磷酸盐，例如焦磷酸钙、二碱式磷酸钙二水合物、磷酸三钙和聚偏磷酸钙；

1.3. 上述组合物中的任何一种，其中钙磨料包含焦磷酸钙；

1.4. 上述组合物中的任何一种，其中钙磨料包含碳酸钙；

1.5. 上述组合物中的任何一种，其中组合物的过氧化氢按重量计的总量为0.5-3%，例如0.75 -1.5%，例如约1%；

1.6. 上述组合物中的任何一种，其含有少于2%的水，例如少于1%的水，例如基本上无水；

1.7. 上述组合物中的任何一种，所述组合物包含选自以下的聚合物增稠剂：(i) 聚乙二醇，(ii) 具有至少5000的分子量的聚乙二醇-聚丙二醇嵌段共聚物，和(iii) 其组合；

1.8. 前述组合物，所述组合物包含式(氧化乙烯)$_x$-(氧化丙烯)$_y$的氧化乙烯、氧化丙烯嵌段共聚物，其中x为80-150，例如100-130，例如约118的整数，和y为30-80，例如约60-70，例如约66的整数，具有大于5000，例如8000-13000 Da，例如约9800的平均分子量；

1.9. 前述组合物，所述组合物另外包含平均分子量400-800，例如约600 Da的聚乙二醇；

1.10. 上述组合物中的任何一种，所述组合物另外包含例如选自甘油、丙二醇或其组合的湿润剂；

1.11. 上述组合物中的任何一种，所述组合物另外包含例如选自焦磷酸四钠(TSPP)和三聚磷酸钠(STPP)的牙垢控制剂；

1.12. 上述组合物中的任何一种，所述组合物另外包含表面活性剂，例如十二烷基硫酸钠(SLS)；

1.13. 上述组合物中的任何一种，所述组合物另外包含抗菌剂，例如三氯生；

1.14. 上述组合物中的任何一种，所述组合物另外包含抗氧化剂，例如丁羟甲苯(BHT)；

1.15. 上述组合物中的任何一种，所述组合物包含按重量计的以下成分类别和/或具体成分中的任何一种或全部：

湿润剂 25-40%，例如	
甘油	3-7%，例如约 5%
丙二醇	20-30%，例如约 25%
增稠剂，例如	
热解硅石	0-2%，例如约 1.5%
聚合物 10-30%，例如	
氧化乙烯、氧化丙烯嵌段共聚物，平均 MW >5kDa	5-15%，例如约 10%
聚乙二醇 600	5-15%，例如约 10%
聚乙烯基吡咯烷酮	0-10%
增白剂，3-10%，例如	
与 15-25%过氧化氢复合的交联聚乙烯基吡咯烷酮	3-10%，例如约 5.5%
磨料，25-45%，例如	
焦磷酸钙	25-45%，例如约 35%
氟化物，0-1%，例如	
单氟磷酸钠	0.5-1%，例如约 0.76%
表面活性剂，例如 SLS	0-3%
牙垢控制剂，例如 TSPP	0.5-5%，例如约 2%
抗氧化剂，0.01-5%，例如	
BHT	0.03%
矫味剂	0.1-5%
水	<3%

1.16. 由前述成分的组合得到的组合物。

[0018] 在另一个实施方案中，本发明提供一种洁牙剂，所述洁牙剂包含与过氧化氢复合的交联聚乙烯基吡咯烷酮，以及另外的线性和/或交联聚乙烯基吡咯烷酮和洁牙剂载体。

[0019] 例如，本发明提供组合物2，一种凝胶无磨料洁牙剂，这种洁牙剂包含与过氧化氢复合的交联聚乙烯基吡咯烷酮，以及另外的线性和/或交联聚乙烯基吡咯烷酮，例如，

2.1. 组合物1，其中增白复合物含有按重量计约10-30%，例如15-25%，例如约17-22%的过氧化氢，和按重量计约5-15%，例如约7-12%的总氮；例如具有与例如可得自International Specialty Products (Wayne, NJ)的Polyplasdone® XL-10，例如Polyplasdone® XL-10F基本相同的规格；

2.2. 组合物2或2.1，其中组合物的过氧化氢按重量计的总量为0.5-3%，例如0.75 -1.5%，例如约1%；

2.3. 上述组合物中的任何一种，其含有少于3%的水，例如少于1%的水，例如基本上无水；

2.4. 上述组合物中的任何一种，所述组合物包含选自以下的聚合物增稠剂：(i) 聚乙二醇，(ii) 具有至少5000的分子量的聚乙二醇-聚丙二醇嵌段共聚物，和(iii) 其组合；

2.5. 前述组合物，所述组合物包含式$(氧化乙烯)_x$-$(氧化丙烯)_y$的氧化乙烯、氧化丙烯嵌段共聚物，其中x为80-150，例如100-130，例如约118的整数，和y为30-80，例如约60-70，例如约66的整数，具有大于5000，例如8000-13000 Da，例如约9800的平均分子量；

2.6. 前述组合物，所述组合物另外包含平均分子量400-800，例如约600 Da的聚乙二醇；

2.7. 上述组合物中的任何一种，所述组合物另外包含例如选自甘油、丙二醇或其组合的湿润剂；

2.8. 上述组合物中的任何一种，所述组合物另外包含例如选自焦磷酸四钠(TSPP)和三聚磷酸钠(STPP)的牙垢控制剂；

2.9. 上述组合物中的任何一种，所述组合物另外包含表面活性剂，例如十二烷基硫酸钠(SLS)；

2.10. 上述组合物中的任何一种，所述组合物另外包含抗菌剂，例如三氯生；

2.11. 上述组合物中的任何一种，所述组合物另外包含抗氧化剂，例如丁羟甲苯(BHT)；

2.12. 上述组合物中的任何一种，所述组合物包含按重量计的以下成分类别和/或具体成分中的任何一种或全部：

湿润剂 50-70%，例如	
甘油	40-55%，例如约 47%
丙二醇	10-20%，例如约 15%
热解硅石	0-2%
聚合物 10-40%，例如	
氧化乙烯、氧化丙烯嵌段共聚物，	1-15%，例如约 5%
平均 MW >5kDa	
聚乙二醇 600	5-15%，例如约 10%
聚乙烯基吡咯烷酮	1-20%，例如约 10%
增白剂，3-10%，例如	
与 15-25%过氧化氢复合的交联聚	3-10%，例如约 5.5%
乙烯基吡咯烷酮	
氟化物，0-1%，例如	
单氟磷酸钠	0.5-1%，例如约 0.76%
表面活性剂，0-5%，例如	
SLS	1-3%，例如约 2%
牙垢控制剂，例如 TSPP	0.5-5%，例如约 2%
抗氧化剂，0.01-5%，例如	
BHT	0.03%
矫味剂	0.1-5%
水	<3%

2.13. 由前述成分的组合得到的组合物。

[0020] 在一些实施方案中，本发明提供口腔护理组合物，这种组合物包含：与过氧化氢复合的交联聚乙烯基吡咯烷酮、稳定量的另外的线性和/或交联聚乙烯基吡咯烷酮、磨料和湿润剂。

[0021] 一些实施方案提供包含以下的口腔护理组合物：按重量计约0.5-约16.5%的与过氧化氢复合的交联聚乙烯基吡咯烷酮。其它的实施方案提供包含以下的口腔护理组合物：按重量计约1-约15%的与过氧化氢复合的交联聚乙烯基吡咯烷酮。仍然其它的实施方案提供包含以下的口腔护理组合物：按重量计约3-约12%的与过氧化氢复合的交联聚乙烯基吡咯烷酮。仍然其它的实施方案提供包含以下的口腔护理组合物：按重量计约4-约10%的与过氧化氢复合的交联聚乙烯基吡咯烷酮。而其它的实施方案提供包含以下的口腔护理组合物：按重量计约5-约8%的与过氧化氢复合的交联聚乙烯基吡咯烷酮。在一些实施方案中，口腔护理组合物包含按重量计5.5%的与过氧化氢复合的交联聚乙烯基吡咯烷酮。

[0022] 在一些实施方案中，本发明提供包含约1-约20%另外的线性和/或交联聚乙烯基吡咯烷酮的口腔护理组合物。一些实施方案提供包含按重量计约1-约15%另外的线性和/或交联聚乙烯基吡咯烷酮的组合物。一些实施方案提供包含按重量计约5-约15%另外的线性和/或交联聚乙烯基吡咯烷酮的组合物。其它的实施方案提供按重量计约7-约12%另外的线性和/或交联聚乙烯基吡咯烷酮的组合物。进一步的实施方案提供按重量计约8-约11%另外的线性和/或交联聚乙烯基吡咯烷酮的口腔护理组合物。仍然进一步的实施方案提供按重量计约8.5-约10%另外的线性和/或交联聚乙烯基吡咯烷酮的组合物。仍然其它的实施方案提供包含按重量计9.9%或10%另外的线性和/或交联聚乙烯基吡咯烷酮的口腔护理组合物。仍

然其它的实施方案提供包含按重量计约9%另外的线性和/或交联聚乙烯基吡咯烷酮的口腔护理组合物。

[0023] 本发明的一些实施方案提供进一步包含钙磨料的基于凝胶的过氧化物组合物。在一些实施方案中，组合物包含按重量计约9-约25%的丙二醇。在一些实施方案中，组合物包含按重量计约14-约32%的甘油。在其它的实施方案中，组合物包含按重量计少于20%的钙磨料。一些实施方案提供包含按重量计约9-约25%的丙二醇、按重量计约14-约32%的甘油和按重量计少于20%的钙磨料的组合物。

[0024] 仍然其它的实施方案提供包含按重量计约20-约60%湿润剂的口腔护理组合物。

[0025] 仍然进一步的实施方案提供包含按重量计约5-约15%的磨料的口腔护理组合物。

[0026] 本发明的组合物“低水”含量，意指水的总浓度，包括任何游离水和在任何成分中含有的所有水，为少于约5%，优选地少于3%，优选地少于2%的水。

[0027] 当存在磨料时，平均粒度通常为约0.1-约30微米，例如约1-约20或约5-约15微米。

[0028] 在本发明的各种实施方案中，口腔组合物包含防牙垢(牙垢控制)剂。通常，牙垢控制剂归类为与一些增白剂不相容，但是本发明的实施方案在单相增白组合物中掺入牙垢控制剂和增白剂。合适的防牙垢剂非限制性地包括磷酸盐和多磷酸盐(例如焦磷酸盐)、聚氨基丙磺酸(AMPS)、六偏磷酸盐、枸橼酸锌三水合物、多肽、聚烯烃磺酸盐、聚烯烃磷酸盐、二膦酸盐。防牙垢剂以约0.1%-约30%存在。口腔组合物可包括不同防牙垢剂的混合物。在一个优选的实施方案中，使用焦磷酸四钠(TSPP)和三聚磷酸钠(STPP)。防牙垢剂包含约1-2%的TSPP和约7%-约10%的STPP。

[0029] 口腔护理组合物可任选地包含至少一种经口可接受的氟离子源。可使用本领域任何已知的或要开发的氟离子源。合适的氟离子源包括氟化物、单氟磷酸盐和氟硅酸盐。一种或多种释放氟离子的化合物任选地以提供总计约100-约20000 ppm、约200-约5000 ppm、或约500-约2500 ppm氟离子的量存在。

[0030] 本发明的组合物也可包含用以调节组合物的流变学和感觉的各种洁牙剂成分，比如湿润剂、表面活性剂、增稠或胶凝剂等。

[0031] 本发明的组合物可包含表面活性剂。合适的表面活性剂非限制性地包括C_{8-20}烷基硫酸盐的水溶性盐、C_{8-20}脂肪酸的磺酸化甘油单酯、肌氨酸盐、牛磺酸盐、十二烷基硫酸钠、椰油酰基甘油单酯磺酸钠、十二烷基肌氨酸钠、月桂酰羟乙基磺酸钠、月桂醇聚醚羧酸钠和十二烷基苯磺酸钠以及椰油酰胺基丙基甜菜碱。

[0032] 本发明的组合物任选地包含增稠剂。可使用任何经口可接受的增稠剂，非限制性地包括卡波姆，也称为羧基乙烯基聚合物；角叉菜胶，也称为爱尔兰藓，并且更具体地讲为-角叉菜胶(ι-角叉菜胶)；高分子量聚乙二醇(比如CARBOWAX®，可得自The Dow Chemical Company)；纤维素聚合物，比如羟乙基纤维素、羧甲基纤维素(CMC)及其盐，例如CMC钠；天然树胶，比如卡拉牙、黄原胶、阿拉伯树胶和黄蓍胶；胶体硅酸镁铝和胶体和/或热解硅石及其混合物。一种或多种增稠剂任选地以约0.1%-约90%，例如约1%-约50%或约5%-约35%的总量存在。

[0033] 在各种优选的实施方案中，载体可包含聚乙二醇的聚合物和/或共聚物、氧化乙烯/氧化丙烯的聚合物和/或共聚物以及硅酮的聚合物和/或共聚物。如果使用这种共聚物/聚合物，它们可选自市售可得到的材料。氧化乙烯/氧化丙烯的嵌段共聚物为有用的，但是

较高分子量例如> 5000Da为优选的，例如包括PLURACARE® L1220（可得自BASF, Wyandotte, Mich., United States of America)。低或中等分子量的聚乙二醇例如PEG 400、PEG 600、PEG 800、PEG 1000及其混合物也是有用的。优选的是载体提供给洁牙剂约10000 CPS-约700000 CPS，优选地为约30000 CPS-约300000 CPS的粘度。

[0034] 如由本领域的技术人员认识到的那样，本发明的口腔组合物任选地包含其它材料，比如抗龋剂、脱敏剂、粘度改性剂、稀释剂；表面活性剂，比如表面活性剂、乳化剂和泡沫调节剂；pH调节剂、磨料，除了以上列出的那些以外，还包含湿润剂、口感剂(mouth feel agent)、甜味剂、矫味剂、着色剂、防腐剂及其组合。应该理解，尽管以上类别材料中每一种的一般属性可以不同，但是可存在一些共同属性，并且任何一种给定的材料可用于这种类别材料中两种或更多种中的多个目的。优选地，选择载体以与组合物的其它成分相容。

[0035] 如果需要，可在组合物中另外包含食用香料、甜味剂、着色剂、泡沫调节剂、口感剂等。

[0036] 本发明的组合物任选地包含一种或多种其它的活性材料，这种活性材料对于预防或治疗口腔硬或软组织的病况或障碍、预防或治疗生理障碍或病况、或者提供美容益处是切实可行的。

[0037] 组合物可包含亚锡离子或亚锡离子源。合适的亚锡离子源非限制性地包括氟化亚锡、其它的卤化亚锡比如氯化亚锡二水合物、焦磷酸亚锡；有机亚锡羧酸盐比如亚锡甲酸盐、乙酸盐、葡萄糖酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、草酸盐、丙二酸盐和枸橼酸盐；亚锡亚乙基果绿定等。一种或多种亚锡离子源任选地和说明性地以约0.01%-约10%，例如约0.1%-约7%或约1%-约5%的总量存在。

[0038] 本发明的组合物任选地包含抗微生物(例如抗菌)剂。如在Gaffar等的美国专利第5776435号中列出的那些提供有用抗菌剂的进一步说明性的列表，其内容通过引用结合到本文中。一种或多种抗微生物剂任选地以抗微生物有效的总量，一般地以约0.05%-约10%，例如约0.1%-约3%存在。

[0039] 本发明的组合物任选地包含抗氧化剂。可使用任何经口可接受的抗氧化剂，包括丁基羟基茴香醚(BHA)、丁羟甲苯(BHT)、维生素A、类胡萝卜素、维生素E、类黄酮、多酚类、抗坏血酸、草本抗氧化剂、叶绿素、褪黑激素及其混合物。

[0040] 本发明的组合物任选地包含催涎剂或唾液刺激剂、防牙菌斑剂、抗炎剂和/或脱敏剂。

[0041] 尽管成分有时在本文中按类别鉴定，例如湿润剂、抗氧化剂、增稠剂等，这种鉴定是为了方便和清晰起见，但是不打算为限制性的。组合物中的所有成分可能具有除了其主要功能以外的功能，并可助于组合物的整体性能，包括其稳定性、效力、稠度、口感、味道、气味等。

[0042] 本文提供增白人或动物受试者口腔表面的方法，所述方法包括以稳定形式储存本发明的组合物，例如如以上描述的组合物1及以下或组合物2及以下，并使所述组合物与口腔表面接触。本文使用的“动物受试者”包括高级非人类哺乳动物，比如犬科、猫科和马。口腔护理组合物与哺乳动物受试者的口腔表面接触，从而以高度有效的方式增白牙齿，而在增白剂、过氧化物不相容的磨料及其它成分之间没有任何负相互作用。

[0043] 在各种实施方案中，优选的是口腔护理组合物被施用并与口腔表面接触。依据本

发明制备的洁牙剂优选地被定期施用于口腔表面，优选地每天，每天至少一次持续多天，但是备选地每隔一天或每隔两天。优选地口腔组合物每天1-3次持续至少2周最多8周、4个月-3年，或者更多直到一生被施用于口腔表面。

[0044] 在一些实施方案中，其中包装有本发明组合物的管的顶部直径，在于60℃下老化1周之后扩大少于0.1 cm。在一些实施方案中，其中包装有本发明口腔护理组合物的管的顶部直径，在于60℃下老化1周之后扩大少于0.05 cm。在其它的实施方案中，其中包装有本发明组合物的管的顶部直径，在于60℃下老化1周之后扩大少于0.04 cm。在进一步的实施方案中，其中包装有本发明组合物的管的顶部直径，在于60℃下老化1周之后扩大少于0.03 cm。在其它的实施方案中，其中包装有本发明组合物的管的顶部直径，在于60℃下老化1周之后扩大少于0.02 cm。在仍然其它的实施方案中，其中包装有本发明组合物的管的顶部直径，在于60℃下老化1周之后扩大少于0.01 cm。而在其它的实施方案中，其中包装有本发明组合物的管的顶部直径，不扩大至可测量的程度。

[0045] 在一些实施方案中，本发明的组合物在LumiSizer 110分析离心机中2050 rpm下30分钟后未呈现不可接受水平的相分离。在其它的实施方案中，本发明的组合物在LumiSizer 110分析离心机中2050 rpm下35分钟后未呈现不可接受水平的相分离。在进一步的实施方案中，本发明的组合物在LumiSizer 110分析离心机中2050 rpm下40分钟后未呈现不可接受水平的相分离。在仍然进一步的实施方案中，本发明的组合物在LumiSizer 110分析离心机中2050 rpm下45分钟后未呈现不可接受水平的相分离。在仍然其它的实施方案中，本发明的组合物在LumiSizer 110分析离心机中2050 rpm下50分钟后未呈现不可接受水平的相分离。在一些实施方案中，本发明的组合物在LumiSizer 110分析离心机中2050 rpm下55分钟后未呈现不可接受水平的相分离。仍然其它的实施方案提供在LumiSizer 110分析离心机中2050 rpm下60分钟后未呈现不可接受水平的相分离的组合物。而其它的实施方案提供在LumiSizer 110分析离心机中2050 rpm下65分钟后未呈现不可接受水平的相分离的组合物。在一些实施方案中，本发明的组合物在LumiSizer 110分析离心机中2050 rpm下70分钟后未呈现不可接受水平的相分离。在一些实施方案中，本发明的组合物在LumiSizer 110分析离心机中2050 rpm下75分钟后未呈现不可接受水平的相分离。在一些实施方案中，本发明的组合物在LumiSizer 110分析离心机中2050 rpm下80分钟后未呈现不可接受水平的相分离。在一些实施方案中，本发明的组合物在LumiSizer 110分析离心机中2050 rpm下85分钟后未呈现不可接受水平的相分离。在一些实施方案中，本发明的组合物在LumiSizer 110分析离心机中2050 rpm下90分钟后未呈现不可接受水平的相分离。在一些实施方案中，本发明的组合物在LumiSizer 110分析离心机中2050 rpm下95分钟后未呈现不可接受水平的相分离。在一些实施方案中，本发明的组合物在LumiSizer 110分析离心机中2050 rpm下100分钟后未呈现不可接受水平的相分离。在一些实施方案中，本发明的组合物在LumiSizer 110分析离心机中2050 rpm下105分钟后未呈现不可接受水平的相分离。在一些实施方案中，本发明的组合物在LumiSizer 110分析离心机中2050 rpm下110分钟后未呈现不可接受水平的相分离。在一些实施方案中，本发明的组合物在LumiSizer 110分析离心机中2050 rpm下115分钟后未呈现不可接受水平的相分离。在一些实施方案中，本发明的组合物在LumiSizer 110分析离心机中2050 rpm下120分钟后未呈现不可接受水平的相分离。在一些实施方案中，本发明的组合物在LumiSizer 110分析离心机

中2050 rpm下125分钟后未呈现不可接受水平的相分离。

[0046] 在一些实施方案中，其中包装有本发明组合物的管的顶部直径，在于60℃下老化1周之后扩大少于管的顶部直径的0.01%。在一些实施方案中，其中包装有本发明组合物的管的顶部直径，在于60℃下老化1周之后扩大少于管的顶部直径的0.05%。在一些实施方案中，其中包装有本发明组合物的管的顶部直径，在于60℃下老化1周之后扩大少于管的顶部直径的0.1%。在一些实施方案中，其中包装有本发明组合物的管的顶部直径，在于60℃下老化1周之后扩大少于管的顶部直径的0.5%。在一些实施方案中，其中包装有本发明组合物的管的顶部直径，在于60℃下老化1周之后扩大少于管的顶部直径的1%。在一些实施方案中，其中包装有本发明组合物的管的顶部直径，在于60℃下老化1周之后扩大少于管的顶部直径的3%。在一些实施方案中，其中包装有本发明组合物的管的顶部直径，在于60℃下老化1周之后扩大少于管的顶部直径的5%。在一些实施方案中，其中包装有本发明组合物的管的顶部直径，在于60℃下老化1周之后扩大少于管的顶部直径的10%。在一些实施方案中，其中包装有本发明组合物的管的顶部直径，在于60℃下老化1周之后扩大少于管的顶部直径的15%。在一些实施方案中，其中包装有本发明组合物的管的顶部直径，在于60℃下老化1周之后扩大少于管的顶部直径的20%。

[0047] 在一些实施方案中，其中包装有本发明组合物的管的顶部直径，在于60℃下老化1周之后扩大少于管的顶部直径的25%。在其它的实施方案中，其中包装有本发明组合物的管的顶部直径，在于60℃下老化1周之后扩大少于管的顶部直径的30%。在一些实施方案中，其中包装有本发明组合物的管的顶部直径，在于60℃下老化1周之后扩大少于管的顶部直径的35%。在一些实施方案中，其中包装有本发明组合物的管的顶部直径，在于60℃下老化1周之后扩大少于管的顶部直径的40%。在一些实施方案中，其中包装有本发明组合物的管的顶部直径，在于60℃下老化1周之后扩大少于管的顶部直径的45%。在一些实施方案中，其中包装有本发明组合物的管的顶部直径，在于60℃下老化1周之后扩大少于管的顶部直径的50%。

[0048] 本发明在以下非限制性实施例中进行说明。

实施例

[0049] 实施例1

制备具有约1%的过氧化物组成的凝胶洁牙剂，其具有以下成分：

表1

成分	% (w/w)
85%糖浆状磷酸	0.2
PEG_{118}/PPG_{66}共聚物	5
甘油	47
丙二醇	15
PEG 600	10
PVP	10
交联PVP/H_2O_2	5.5
TSPP	2

三氯半乳蔗糖	0.05
糖精钠	0.6
单氟磷酸钠	0.76
十二烷基硫酸钠	2
BHT	0.03
薄荷香精	2

实施例2

制备具有约1%的过氧化物组成的凝胶洁牙剂，其具有以下成分：

表2

成分	% (w/w)
85%糖浆状磷酸	0.2
甘油	25.36
PEG_{118}/PPG_{66}共聚物	7.5
PEG 600	10
丙二醇	25
交联PVP/H_2O_2	5.5
TSPP	2
三氯半乳蔗糖	0.05
糖精钠	0.6
单氟磷酸钠	0.76
焦磷酸钙	10
PVP	9
BHT	0.03
食用香料	2
三氯半乳蔗糖	0.05
十二烷基硫酸钠	2

实施例3

制备具有约1%的过氧化物含量的牙膏，其具有以下成分：

表3

成分	% (w/w)
85%糖浆状磷酸	0.2
PEG_{118}/PPG_{66}共聚物	10
甘油	5
PEG 600	10
丙二醇	25
交联PVP/H_2O_2	5.5
TSPP	2
三氯半乳蔗糖	0.05
糖精钠	0.6

单氟磷酸钠	0.76
焦磷酸钙	35
热解硅石	1.5
BHT	0.03
薄荷香精	2.25

实施例4

与市售增白洁牙剂相比，测试实施例1和3的组合物的体外增白效力。

[0050] 刷牙测试：通过刷牙试验测试产品的体外增白效力。把牛牙预防性(prophy)染色，以获得类似的初始亮度值。把牛牙安装于托盘中用于刷牙研究。制备洁牙剂与去离子水的1:1浆料，并向刷盘中加入25克。把染色的牛牙以120回(stroke)/分钟刷洗20分钟。这旨在近似于刷洗近1周(刷洗1.5分钟，一天两次总计7天=21分钟/周)。将牙齿用100 g去离子水冲洗，然后用分光光度计测量颜色(L*a*b*值)。将此重复3次。

[0051] 所使用的分光光度计为得自MHT的Spectroshade。测量标度为由国际发光委员会(International Commission on Illumination, CIE)开发的CIE L*a*b* (CIELAB)标度。CIELAB为相对表色系(opponent color system)，其基于这样的事实，即视网膜的颜色刺激转化成浅色和深色、红色和绿色以及蓝色和黄色之间的差别。CIELAB用三个轴表明这些数值：L*、a*和b*。L值表明颜色的明度，其中L=0为黑色和L=100为白色。ΔL = $L_{刷洗的}-L_{初始}$。因此，较大的正ΔL值=较白的牙齿。a值在+a=洋红色和-a=绿色之间的范围内。b值在+b=黄色和-b=蓝色之间的范围内。W值结合L、a和b值，以描述所测量的颜色如何接近于真正的白色，其中W*=(a2+b2+(L*-100)2)1/2。较大的负ΔW值相当于较高的增白。

[0052] 在比较实施例3的牙膏配方与领先的商业增白牙膏(品牌A)时，实施例3的配方显示显著更高的增白：

表4-使用品牌A和实施例3的ΔL

	20分钟	40分钟	60分钟	80分钟
品牌A	2.1+0.6	3.1+0.7	3.6+0.6	3.8+1.0
实施例3	4.4+0.9	5.4+0.9	6.5+1.0	7.5+0.9

表5-使用品牌A和实施例3的ΔW

	20分钟	40分钟	60分钟	80分钟
品牌A	-2.2+0.5	-3.1+0.6	-3.5+0.4	-3.6+0.9
实施例3	-4.0+0.9	-4.8+1.4	-6.1+1.6	-7.0+1.3

用实施例1的凝胶得到类似的结果。在刷洗4个周期(80分钟)之后，ΔL和ΔW如下：

表6-使用品牌A和实施例1的ΔL和ΔW

	ΔL	ΔW
品牌A	3.8+1.0	-3.6+0.9
实施例1	7.3+2.6	-6.0+2.8

漂白测试：硬的磨料颗粒用于在刷牙行为期间分解污渍，此时它们通过牙刷的刷毛擦洗污渍。过氧化物通过化学反应增白外在(表面污渍)和内在污渍(牙釉质表面下方)两者，

在该化学反应中有色污渍分子中的不饱和键被过氧化物氧化以变为无色。在这种测试方法中，将染色的羟磷灰石盘浸泡在洁牙剂浆料中。当盘被浸泡而不是刷洗时，污渍将被含有过氧化物的牙膏漂白，但是不会被仅含磨料的牙膏去除。所使用的基底为1”直径羟磷灰石(HAP)盘(人牙釉质为按重量计约96%羟磷灰石；人牙本质为按重量计约70%羟磷灰石)。HAP使用玷污牙齿的常见食物的混合物染色：1份1%速溶咖啡溶液(Maxwell House)、1份冲泡红茶(用热水浸泡2分钟的立顿红茶(Lipton Black Tea))、1份红葡萄酒(Cabernet)。HAP盘在人工唾液中浸泡过夜。唾液处理的盘在染色溶液中浸泡2小时，用水冲洗并干燥。然后把盘在搅拌着的洁牙剂浆料中浸泡2分钟，用水冲洗并干燥。

[0053] 表7-在漂白测试中使用品牌A和实施例1的ΔW；染色的HAP盘在1:2洁牙剂-水浆料中浸泡2分钟

	L	a	b	W*	ΔW
对照	80.17	5.51	6.18	21.49	
品牌A	85.79	3.02	4.24	15.13	-6.36
实施例1	95.43	0.07	1.61	4.85	-16.64

实施例1然后相对于市售可得到的1%过氧化物牙膏(品牌B)进行进一步测试。

[0054] 表8-在漂白测试中实施例1相对于品牌B的ΔW；染色的HAP盘在1:1洁牙剂-水浆料中浸泡2分钟

	L	a	b	W*	ΔW
对照	79.59	5.52	6.43	22.10	
实施例1	96.61	-.31	1.37	3.67	-18.43
品牌B	96.36	-.91	3.45	5.10	-17.00

在表8中描述的数据表明，本发明的示例性组合物提供超过市售可得到的1%过氧化物牙膏的ΔW显著改进。

[0055] 实施例5

消费者测试的目的是确定含有过氧化物的两种配方在使用2周之后，相对于领先的过氧化物和非过氧化物竞争者，如何在消费者偏好和增白性能方面进行比较。

[0056] 两个星期结果：在使用1周之后，相对于品牌A，实施例1和3两者在消费者当中传递更高%的明显增白，这些消费者觉察到它们的牙齿更白[71%对于实施例1 (1%凝胶)，77%对于实施例3 (1%糊剂)，58%对于品牌A]。而且两种陈述对于两种实施例比对于品牌A提出的更高：“该牙膏给予我360度全白色覆盖”和“该牙膏为在仅1周内得到明显更白牙齿的最便利方法”。两个实施例在整体和口味喜好方面明显好于品牌B。

[0057] 实施例6

实施例3的牙膏被测试相对于市售可得到的1%过氧化物牙膏的稳定性。膨胀至不可接受程度的含有过氧化物的组合物，预计不提供适合于牙膏组合物的增白水平。

[0058] 管膨胀：在于60℃下老化1周之前和之后，在底部(接近帽)、中点和顶部(接近皱褶)测量管的直径。温度升高加速老化，接近预计可在室温下经长期储存发生的降解程度。

[0059] 表9

	顶部		中间		底部	
	1组(以cm表示的变化)	2组(以cm表示的变化)	1组(以cm表示的变化)	2组(以cm表示的变化)	1组(以cm表示的变化)	2组(以cm表示的变化)
实施例3	0.02	0.00	0.20	0.10	0.10	-0.20
品牌B	0.10	0.20	0.10	0.20	-0.10	0.20

物理分离:样品使用分析离心机(得自L.U.M. GmbH, Berlin的LumiSizer 110)进行离心,这种离心机经测量作为时间函数的通过管的光传输来测量产品的分离。

[0060] 结果显示,实施例3比品牌B花费更长的时间来分离。

[0061] 表10

样品	实施例3	品牌B
在2050 rpm下直到分离的时间(分钟)	133±5	40±10

实施例7

膨胀研究:对基于凝胶的含有磨料的本发明组合物也进行膨胀研究,以评价其化学稳定性概况。出乎意料地,基于凝胶的含有磨料的本发明组合物,其包含按重量计约9-约25%的丙二醇、按重量计约14-约32%的甘油和按重量计约1-约15%的另外的线性和/或交联聚乙烯基吡咯烷酮,在于60℃下老化1周之后不膨胀至不可接受的程度。

[0062] 在实施例中描述的数据证明由本发明的组合物证实的化学和物理稳定性的意想不到的改进。

[0063] 尽管已经说明和描述了本发明的具体实施方案,但对本领域技术人员显而易见的是,可作出各种变化和修饰而不背离本发明的精神和范围。因此旨在附加的权利要求中包括处于本发明范围内的所有这种变化和修饰。