



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103200898 B

(45) 授权公告日 2015. 10. 07

(21) 申请号 201180043791. 0

(22) 申请日 2011. 09. 12

(30) 优先权数据

61/382, 000 2010. 09. 12 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 03. 11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/051240 2011. 09. 12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/034127 EN 2012. 03. 15

(73) 专利权人 迪斯卡斯牙科有限责任公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 R·E·蒙哥玛利

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 王茂华

(51) Int. Cl.

A61C 19/06(2006. 01)

(56) 对比文件

US 6649147 B1, 2003. 11. 18, 说明书第 5 栏第 29 行到第 6 栏第 41 行.

US 5326685 A, 1994. 07. 05, 全文.

CN 1589754 A, 2005. 03. 09, 全文.

US 6247930 B1, 2001. 06. 19, 全文.

US 2005260544 A1, 2005. 11. 24, 说明书第【0016】段, 第【0039】段, 第【0043】段, 第【0118】段到第【0126】段.

审查员 门高利

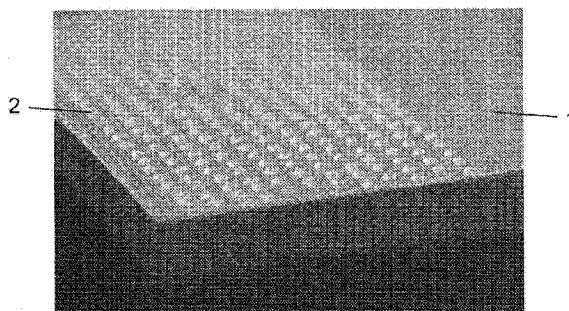
权利要求书2页 说明书11页 附图3页

(54) 发明名称

用于将治疗组合物转移至牙齿的条

(57) 摘要

本发明描述了一种口腔护理装置, 其用于接触或转移牙科组合物至牙齿的硬的或软的表面, 装置包括背板层和牙科治疗组合物的不连续图案。也描述了一种使用所述口腔护理装置用以完成美容或治疗护理的方法, 从而将口腔护理装置针对至少一个口腔结构的表面放置, 牙科治疗组合物的不连续图案与所述结构接触或转移至所述结构。在护理期间背板层可以被留在适当的地方, 或可选地当留下组合物与目标结构接触时从口腔中去除背板层。



1. 一种用于转移治疗组合物至牙齿的条,包括:
背板层;以及
至少一种治疗组合物;
所述治疗组合物以不连续微图案被布置在所述背板层上;
其中所述治疗组合物具有比到牙齿的粘合强度低的从所述背板层的剥离强度。
2. 根据权利要求1所述的条,其中所述背板层基本是不溶于水的。
3. 根据权利要求1所述的条,其中所述背板层由至少一层材料组成。
4. 根据权利要求2所述的条,其中所述背板层构造自选自聚乙烯,聚丙烯,聚乙烯-共-乙酸乙烯酯,聚酯,聚乙烯醇,含氟聚合物,成膜蜡和它们的组合的材料。
5. 根据权利要求1所述的条,其中所述背板层的厚度小于1mm。
6. 根据权利要求1所述的条,其中所述背板层的厚度小于100微米。
7. 根据权利要求1所述的条,其中所述背板层具有在大约10微米至大约50微米之间的厚度。
8. 根据权利要求1所述的条,其中所述至少一种治疗组合物选自于包括抗菌药物,牙垢控制,牙齿和牙龈保护剂,牙齿增白剂和它们的组合的群组。
9. 根据权利要求1所述的条,其中所述至少一种治疗组合物在室温下是固体或半固体形式。
10. 根据权利要求1所述的条,其中所述不连续图案包括在所述背板层上的至少两个不连接的治疗组合物。
11. 根据权利要求1所述的条,其中所述微图案由所述治疗组合物的半球或岛组成。
12. 根据权利要求11所述的条,其中所述点或岛具有大约10微米到大约2毫米的直径。
13. 根据权利要求3所述的条,其中所述背板层还包括剥离剂。
14. 根据权利要求13所述的条,其中所述背板层由所述剥离剂覆盖。
15. 根据权利要求1所述的条,其中所述治疗组合物包括固体或半固体载体以及至少一种治疗剂。
16. 根据权利要求1所述的条,其中所述组合物还包括至少一种粘合促进剂。
17. 根据权利要求11所述的条,其中半球具有1x高:2x直径的纵横比。
18. 根据权利要求1所述的条,其中所述背板层还包括第一表面能并且所述牙齿还包括第二表面能,其中所述第一表面能低于所述第二表面能。
19. 根据权利要求13所述的条,其中所述剥离剂选自包括蜡,脂肪酸金属皂,长链烷烃衍生物,有机硅聚合物,含氟化合物和它们的组合的群组。
20. 根据权利要求13所述的条,其中所述剥离剂与所述治疗组合物结合。
21. 一种用于转移治疗组合物至牙齿的方法,包括以下步骤:
使包括至少背板层以及以不连续图案布置在所述背板层上的至少一种治疗组合物的装置与至少一个牙齿接触;
去除所述背板层;
其中所述装置与所述牙齿的接触转移至少一部分所述治疗组合物至所述牙齿上,使得当去除所述背板层时所述治疗组合物的与所述牙齿接触的部分保留在所述牙齿上。

22. 根据权利要求 21 所述的方法, 其中所述治疗组合物具有比至牙齿的粘合强度低的从所述背板层的剥离强度。

23. 根据权利要求 21 所述的方法, 其中所述不连续图案由半球或岛组成。

用于将治疗组合物转移至牙齿的条

背景技术

[0001] 多年来,牙科用的组合物(诸如牙齿增白剂和氟化物凝胶)已被应用于需要美容或治疗的牙科护理的患者的牙齿。这些组合物(通常是凝胶、糊剂或泡沫的形式)传统上由溶解在水或水溶性载体中的一种或多种活性治疗剂组成。使用水或水溶性载体是因为大多数牙科治疗剂都是水溶性化合物,诸如无机氟化物(防龋剂)、过氧化物(牙齿美白剂)、氯己定(抗菌剂)、硝酸钾(牙齿脱敏剂)和多磷酸盐(牙垢控制剂)。大多数的这些组合物适用于被刷洗、冲洗或喷洒在牙齿上很短的一段时间,例如几分钟,在此期间,普通个人会刷洗他或她的牙齿。

[0002] 然而一些牙科护理要求治疗剂接触比通过上述方法的实际时间更长的时间周期。已开发了弓状的牙盘,其或者通过本领域中已知的方法定制,或者在一个尺寸适合所有的类别。通常这种盘被装入少量的牙科用组合物,然后放置在齿的上部弓体、下部弓体、或同时两个弓体(在同一时间使用两个牙盘)之上。而这样的装置和方法易于大大增加牙科用组合物保持与齿面接触的时间长度,所述组合物仍然保持在水中的高度溶解。溶于水时,这些组合物迅速溶解并且一旦放入口中与唾液接触就浸出牙盘。在稀释时,这些组合物被视为快速迁移出牙盘,因此变得自由接触不预期护理的口腔的区域。稀释后的组合物也可能被患者吞服,例如当牙齿增白组合物被加载到牙盘中并且放置在靠着牙齿的口腔中维持延长的时间期限,诸如当患者睡着而通宵时。在托盘内的美白组合物由于唾液稀释逐渐变得粘性较低,迁移出牙盘,并被患者无意中吞服。重复摄入这类组合物中的氧化剂可能不利于消化道的组织表面。

[0003] 其他用于将牙齿增白组合物应用于牙齿表面的传送模式也是有效的,各自有不同的消费者接受程度和有效程度。在单位剂量层叠袋中存在薄的塑料条,该塑料条一侧用牙齿美白凝胶层覆盖并且被存储直到针对剥离背板(类似用于压力敏感标签)使用。当消费者或患者期望牙齿美白时,该袋被打开,从剥离背板取出条/凝胶装置组合物,并且用户小心地将条放置在牙齿上用以美白(凝胶侧对着牙齿)。虽然这种方法已被展示是安全 and 有效的,但该条对于操作和放置稍微有些麻烦,并且有消费者吞下整个塑料条和关联的凝胶的实例。此外,必须及时在某个时间点去除塑料条,该时间点通常是在针对牙齿初始放置之后的 20-45 分钟,并且在去除条之后患者将不得不丢掉条并且经常清洗他们的嘴巴以去除过量的美白凝胶。如果在除了一个人的家中或办公室的私用室之外的任何地方做这件事情,可能是不方便的。如果牙齿美白凝胶也是完全溶于水的,唾液侵入和凝胶溶解能够以与用牙齿美白盘所观察到的类似的方式发生。这些条的另一个缺点是,由于过氧化氢的稳定性与表面面积/体积比率的关系,在凝胶中的过氧化氢活性成分作为一个薄层随着时间的推移趋向降解更快。在一般情况下,大的表面面积和体积比率导致过氧化氢更快降解,而沉积在这些条的背板材料上的牙齿漂白凝胶的薄层中的所述高的比率是固有的。

[0004] 已做出努力来降低放置在口腔中的牙科装置的可感知性以传送治疗组合物至牙齿和牙龈表面,然而迄今为止,为了改善患者的顺从性和舒适性做出的权衡导致产品不再执行与传统的一样并且更麻烦的方法,诸如定制的托盘管理的牙齿美白。虽然刷上的产品

使用简单并且容易应用,但其在沉积在牙齿表面之后可能溶解或快速侵蚀,并且因此不如以延长的时期保持与牙齿表面接触的产品有效。

发明内容

[0005] 本发明涉及用于应用治疗的牙科组合物的装置,该牙科组合物的物质形态是可以被直接应用至口腔表面,诸如牙科擦拭或转移条,因此避免了对牙盘或其它这种传送装置的需要。

[0006] 本发明还涉及在包装中应用治疗的牙科组合物的方法,该包装有助于由患者、牙科医生、或消费者容易分配和应用所述组合物至口腔中。

[0007] 在本发明的另一个方面中,使用了诸如擦拭或转移条的传送装置以将诸如牙齿增白剂的牙科治疗组合物,由消费者、患者、牙医或牙科医生直接应用在牙齿和 / 或牙龈表面。

[0008] 在本发明的另一个方面中,传送装置的一侧用诸如牙齿增白剂或牙釉质的再矿化剂的牙科治疗组合物以不连续图案覆盖。

[0009] 在本发明的另一个方面中,传送装置的一侧用诸如牙齿增白剂或牙釉质的再矿化剂的牙科治疗组合物的不连续层覆盖,使得不连续层包括由没有该组合物或具有不同组合物的连接的区域包围的组合物的离散的和未连接的区域。

[0010] 在本发明的又一个方面中,传送装置的一侧用牙科治疗组合物的不连续层覆盖,使得不连续层是包括牙科治疗组合物的点或岛的微图案的形式。

[0011] 在本发明的又一个方面中,传送装置的一侧用牙科治疗组合物的不连续层以微图案的形式覆盖,使得微图案包括从大约 10 微米至约 2 毫米的直径的组合物的离散的点或岛。

[0012] 在本发明的又一个方面中,将牙科治疗组合物应用到口腔表面的方法包括针对口腔表面擦拭或按压包括背板层和图案化的治疗组合物的装置以实现将该组合物转移至口腔表面。

[0013] 在本发明的又一个方面中,将牙科治疗组合物应用到口腔表面的方法包括针对主体的牙齿和牙龈擦拭或按压包括背板层和图案化的治疗组合物的装置,因而用来转移所述组合物所施加的压力足够转移组合物至牙齿表面,但是不足以转移组合物至牙龈的或牙龈组织。

[0014] 在本发明的又一个方面中,成套工具包括至少一个装置和至少一套操作指南,该装置包括背板层和以不连续图案布置在所述背板层上的图案化的治疗组合物。

[0015] 在本发明的又一个方面中,传送装置被布置为不连续的图案并且从分配装置分配的牙科治疗组合物覆盖。分配装置的使用允许用户转移所述组合物至牙齿和牙龈而不需要直接用他们的手操作传送装置。

附图说明

[0016] 图 1a 是本发明的传送装置的纵向横截面;

[0017] 图 1b 是本发明的传送装置的俯视图;

[0018] 图 1c 是将组合物沉积至牙齿的传送装置的俯视图;

- [0019] 图 2a 是本发明的传送装置的纵向横截面；
[0020] 图 2b 是本发明的传送装置的俯视图；
[0021] 图 2c 是将组合物沉积至牙齿的传送装置的俯视图；
[0022] 图 3 是沉积至背板层的微图案点阵的高视角图；
[0023] 图 4 是沉积至背板层的微图案点阵的俯视图。

具体实施方式

[0024] 于此描述了一种新颖的口腔护理装置，其用于将牙科治疗组合物沉积在口腔中硬的或软的结构上。本发明的装置的基础元件是 (1) 可变形的背板或载体层、膜、薄板或类似的结构，其可以符合主体的至少一个牙齿表面的形状，以及 (2) 牙科治疗组合物，以不连续的图案沉积在所述背板或载体层的一侧，使得具有被缺乏所述组合物的区域包围的所述组合物的离散区域。图 1 是这种装置的示例。图 1 描绘了一侧被能够粘附至牙齿的硬表面的具有粘合特性的治疗组合物的不连续图案覆盖的薄塑料膜。而在一些应用中，可能期望牙科治疗组合物粘附至牙齿的硬表面以及齿龈和牙龈的软组织表面，某些应用，诸如牙齿美白，要求牙齿美白组合物仅或优先粘附至将要美白的牙齿表面。牙齿美白组合物通常包括一种或多种氧化剂，而其在有效氧化位于或接近牙齿表面的污点的化合物时，也能够与齿龈或牙龈组织接触时引起软组织刺激。这通常限制了在牙齿美白组合物中的氧化剂的浓度，以便其将不会由于偶然接触齿龈或牙龈造成过分的软组织刺激。氧化剂浓度的这种限制也限制了牙齿美白组合物的有效性，并延长了所述组合物在牙齿颜色上实现可见的改善需要的时间。

[0025] 于此描述的新颖的口腔护理装置也提供了优先将牙科治疗组合物应用于硬牙齿表面上，同时最小化在软组织表面上组合物的沉积的方法。已发现，通过提供一侧被能够粘附至牙齿的硬表面的组合物的不连续层覆盖的背板或载体层，当在与组合物相反的背板或载体层一侧施加压力时，组合物可以优先转移至硬牙齿表面。对于连续的材料层，治疗组合物的这种区别的沉积不可能的。

[0026] 以上描述的本发明的装置包括背板层以及沉积在所述背板层的一个表面上的微图案化的组合物。

[0027] 牙科装置

[0028] 图 1a、1b、3 和 4 描绘了本装置的示例性实施例。背板层 1 由在连续的制造过程中和通过最终用户能够容易处理的一个或多个柔性薄膜构成。背板层薄膜 1 可以包括聚合物、弹性体、蜡、天然的和合成的编织材料、非织造材料、以及它们的组合。背板层 1 可以是单一的材料层或多于一层的层压制品。不管层的数量，背板层 1 是基本不溶于水的。优选地，该材料是满足所需的抗弯刚度并且与口腔护理物质兼容的任何类型的聚合物或聚合物的组合。合适的聚合物包括，但不限于，聚（乙烯）、聚（丙烯），聚（乙烯-共-乙酸乙烯酯）、聚酯（诸如Mylar®）、聚（乙烯醇）以及它们的组合。诸如Teflon®的含氟聚合物也是合适的。优选的材料是低密度的聚（乙烯）和形成薄膜的蜡。背板层 1 通常小于约 1 毫米厚，优选小于约 100 微米厚，并且更优选地从约 10 微米至约 50 微米厚。

[0029] 打算用于将微图案化的治疗用组合物 2 转移至口腔表面并且此后不久被去除的背板层 1 的结构也可以包括设计为允许用于从背板层 1 有效转移微图案化的组合物 2 至牙

齿表面的剥离层或涂层。剥离剂或涂层应优先提供用微图案化的组合物覆盖的背板层侧，其具有比微图案化的组合物 2 至期望的口腔基底目标的粘合强度低的至微图案化的组合物的粘合强度。典型的剥离剂或涂层由诸如蜡、脂肪酸金属皂、长链烷基烃衍生物、有机硅聚合物和含氟化合物的低表面张力材料组成，这样当覆盖在背板层上时降低了背板层与微图案化的组合物接触的表面能。该剥离剂或涂层也可以有利地被选择为粘合至微图案化的组合物 2，以使其在组合物的表面的外部（远离牙齿）处转移至口腔，从而保护所述组合物避免其与唾液接触并且延长在口腔表面的停留时间。

[0030] 存在多个变量，该多个变量确定微图案化的组合物和背板层之间的粘合强度，以及微图案化的组合物和牙齿之间的粘合强度。所选背板层 1 可以具有比牙齿表面能低的表面能，因此该组合物将优先结合到牙齿，尽管除了表面张力差异以外的诸如组合物粘度和具体组合物 - 牙齿表面的相互作用的其他因素可以在确定组合物是否将从背板剥离中起作用。背板层的表面能够通过选择具有固有表面能的背板层材料控制，该固有表面能足够低以当与牙齿接触时剥离组合物。可替代地，背板层可以用剥离剂或者涂层覆盖以便降低背板层的表面能。同样，可以添加诸如粘合促进剂（见下文）的某些添加剂到微图案化的组合物 2，以使该组合物可以比背板层 1 更强地粘附至牙齿。另一个因素是微图案化的组合物 2 的图案。由微图案化的组合物 2 所占据的更多的表面面积占据在背板层 1 上增加微图案化的组合物 2 和背板层 1 之间的粘附性。因此，微图案化的组合物 2 是占据整个背板层的连续层的条将比如果将微图案化的组合物 2 用不连续图案布置在背板层 1 时更强地粘附至背板层 1。

[0031] 由于剥离强度和粘合强度所涉及的大量变量，可以选择使用广泛范围的组合物和材料。然而，该组合物到牙齿的粘合强度应当总是比组合物到背板的剥离强度要强，以在使用期间该组合物总是从背板层转移至牙齿，并且背板层可以容易从组合物分离，剩下组合物在牙齿上。

[0032] 微图案化的组合物 2 在背板层 1 上被布置为不连续层。组合物的不连续层意味着在背板层上具有组合物的离散的和未连接的区域，其被没有组合物的区域围绕。微图案化的组合物 2 可以在任何数量的图案中形成，只要图案是不连续的。例如，微图案化的组合物 2 的一个实施例可以是组合物的一系列点或岛。微图案化的组合物 2 的其他可能的实施例包括正方形、条纹或波的不连续系列。

[0033] 图 2a-2b 描绘了牙科装置的可替代实施例。图 2a 是示出具有一系列井或坑 4 的背板层 1 的纵向横截面视图。这些井或坑 4 用组合物 5 填充。图 2b 示出了具有用组合物 5 填充的井或坑 4 的背板层 1，其创建了组合物不连续的微图案。

[0034] 图 1c 和 2c 是牙科装置的使用的描绘。在图 1c 中，通过按压背板层 1，随着图案化的组合物 2 紧靠牙齿 3，将牙科装置用于牙齿 3 上。来自针对牙齿按压背板层 1 的压力是足够的压力以将与牙齿接触的微图案化的组合物 2 从背板层 1 完全转移至牙齿 3。伴随微图案化的组合物 2 完全转移至牙齿 3，背板层 1 可以保持在牙齿 3 上或被去除。如果背板层 1 从牙齿 3 去除，尽管背板层 1 被去除，任何与牙齿 3 接触的微图案化的组合物 2 保持在牙齿 3 上。

[0035] 类似地，在图 2c 中，通过按压背板层 1，随着图案化的组合物 2 紧靠牙齿 3，将牙科装置用于牙齿 3 上。来自针对牙齿按压背板层 1 的压力是足够的压力以将与牙齿接触的组

合物 5 从背板层 1 完全转移至牙齿 3。伴随组合物 5 完全转移至牙齿 3, 背板层 1 可以保持在牙齿 3 上或被去除。如果背板层 1 从牙齿 3 去除, 尽管背板层 1 被去除, 任何与牙齿 3 接触的组合物 5 保持在牙齿 3 上并且不保持在井或坑 4 中。

[0036] 在一个可替代的实施例中, 背板层可以是分配装置 (未示出) 的一部分。在本实施例中, 微图案化的组合物布置为在连续的背板层上的不连续层。然后连续的背板层在每一端围绕线轴盘绕。当用户通过移动分配装置经过他们的牙齿来应用组合物时, 空的背板层围绕一个线轴盘绕, 而其他线轴持续展开具有组合物的背板层。

[0037] 治疗组合物

[0038] 于此描述的治疗的微图案化的牙科组合物 2 可以设置在背板层 1 的表面上, 其用于将一个或多个治疗剂应用于口腔。牙科用组合物将包含一种或多种分散在不溶解于水的、抗水性、或水溶性的载体中的治疗剂, 并且该治疗剂将在一段时间内从载体上剥离。药剂剥离的方向可以朝向药位于其上的口腔表面, 朝向口腔的内腔, 远离药剂位于其上的口腔表面, 或这两者。

[0039] 本发明的牙科用组合物由能够被干燥或以其他方式稠化成固体或半固体载体的成分构成, 并且至少一种治疗剂分散在整个载体中。固体被定义为不能够由于施加的压力而变形, 该压力用以将组合物从背板层转移至牙齿。半固体被定义为能够由于施加的压力而永久变形, 该压力用以将组合物从背板层转移至牙齿。治疗剂可以溶解在载体中, 或作为不溶性悬浮的固体颗粒简单地均匀地分散在载体中。治疗剂也可以用载体乳化, 在组合物中创建单独的和离散的固体载体和治疗剂相。该乳剂可以是载体包剂的乳剂或剂包载体的乳剂, 类似于油包水或水包油乳剂。牙科用组合物也可以是具有以上描述的这些相之外的附加相的固体或半固体乳剂。

[0040] 治疗剂放置在极为贴近组织表面处, 即, 在通过使本发明的牙科用组合物与所述组织表面相接触沉积的载体的薄膜中分散或溶解治疗剂。载体的组合物可以是各式各样的以为牙科组合物提供在口腔组织表面短的、中等、或长的停留时间。载体组合物在水中 (或唾液中的) 的溶解度是沉积在口腔表面的合成薄膜的停留时间的主要预测指标。迅速溶解的薄膜将比缓慢溶解或不溶于水的薄膜更快剥离治疗剂。在一些情况下, 可能期望通过使用较少的水溶性载体组合物以延长从薄膜剥离治疗剂; 在其他情况下, 治疗剂的快速剥离可能是优选的, 并且使用高水溶性载体组合物。一个优选的实施例为具有有限水溶性的载体组合物将在牙齿表面产生沉积的微图案, 其优选地朝向牙齿剥离治疗剂, 其中应用微图案化的组合物至牙齿上。

[0041] 微图案化的组合物在室温下是固体或半固体形式, 室温于此定义为在大约 20 和 30 摄氏度 (C) 之间。在与将要治疗的口腔组织表面接触后立即或不久, 牙科组合物作为图案或薄膜粘附, 其也为固体或半固体形式。口腔中的水分可以在短或长的时间范围中溶解薄膜, 从而将薄膜从固体或半固体改变至液体 (即溶解或分散的固体)。在任何情况下, 当在目标表面沉积时, 口腔以及其组织表面的温度 (在大约 30 和 39 度 C 之间) 应当不足以立刻融化组合物。因此本发明的治疗组合物优选地为在 20 和 40 度 C 之间的温度下为固体或半固体。在一些情况下, 可能期望组合物在一直高到约 85 度 C 的任何温度下是固体或半固体, 85 度接近于人类饮用热的适合饮用的液体的最大耐受温度。当薄膜放置在口腔中, 具有高融化温度的组合物如果遇到热的适合饮用的液体时将更耐液化。

[0042] 本发明描述用于应用固体或半固体口腔治疗牙科组合物的装置和方法,该治疗牙科组合物包括:(1)毒理学上可接受的不溶于水的,抗水的或水溶性的固体或半固体载体,(2)口腔或牙科的治疗剂,当将其应用于口腔的至少一个表面时,为了治疗疾病、症状或状况而溶解、分散、或以其他方式贯穿所述载体均匀或不均匀地分布;以及(3)任选地,辅助成分。在相同的组合物中可以采用两个或更多口腔或牙科的治疗剂以便治疗多种疾病、症状或状况。

[0043] 以上组合物可以应用至口腔中的一个或多个表面,诸如牙齿、牙龈或舌头,用以影响在接触表面上或周围的治疗的、医疗的或美容的效果。一旦与表面(牙齿、牙龈组织等)接触,本发明的组合物可以任意地由唾液中的水分通过溶解、流动、剥离激活,或者另外激活分散在载体中的口腔护理治疗剂。激活的治疗剂因此缓慢迁移出薄膜或微图案化阵列,优选地在口腔表面的方向,并且因此发挥上述的治疗或美容效果。

[0044] 固体或半固体载体可以包含任意数目不溶于水的、抗水的或可溶于水的成分,包括下列中的一个或多个,无论是单独或组合:水、甘油、聚乙二醇、丙二醇、双甘油、氢化植物油、蜡、甘油脂肪酸酯、聚甘油脂肪酸酯(包括二甘油二酯和聚甘油-3酯)、糖醇脂肪酸酯(包括脱水山梨糖醇单硬脂酸酯)、聚乙二醇脂肪酸酯、凡士林、和其他的口腔可接受的、不溶于水的或抗水的、固体或半固体物质。不溶于水的载体将不会溶解在唾液中,但最终将会通过机械侵蚀从牙齿去除。抗水性的载体对通过与水溶液接触的去除是相抵抗的。不溶于水的或抗水性载体在被侵蚀前剥离所有或大部分的治疗剂。治疗剂通常是水溶性的并且当水渗入薄膜时被从载体剥离。可以添加例如聚(乙烯基吡咯烷酮)(PVP)的成分以使载体更容易吸收水分。

[0045] 可以提供另外一种类型的固体或半固体抗水性载体,其包含与不溶于水的添加剂结合的水溶性的液体、固体或半固体。一种这样的组合物包括水溶性或部分溶于水的聚乙二醇(PEG)液体、糊状物或固体基质,该聚乙二醇(PEG)液体、糊状物或固体基质包括一个或多个用于使其呈现抗水性的添加剂。这种添加剂可以包括油、蜡和拥有有限水溶性的聚合物,但都在PEG液体、糊状物或固体中是兼容的、可溶的、或以其他方式分散的。因此,描述的组合的载体组合物具有有限的溶解性,并且在整体发明的实践中具有实用性。

[0046] 某些载体的实施例可以包含抗水的添加剂,抗水的添加剂包括高分子量的水溶性阴离子聚合物,诸如羧基聚亚甲基(**Carbopol**[®],路博润公司,克利夫兰,OH)或水解或未水解甲基乙烯基醚/马来酸酐共聚物(**Gantrez**[®],ISP,韦恩,NJ),单独或与二价或三价的诸如钙、锌、或铝的离子在一起的混合物。这些离子可以出现在如无机盐(如磷酸钙或氧化锌)或有机盐(如草酸铝,乳酸钙或乳酸锌)的配方中。一旦与水分接触,阴离子聚合物以及二价或三价离子变得部分或完全溶解,因此形成抗水的、交联的聚合物结构。结果的抗水性结构还降低如以上描述的固体或半固体载体的溶解性,当附着至口腔表面诸如牙齿或牙龈时该结果增加了对薄膜的侵蚀的抵抗性。可替代地,包括高分子量的水溶性阴离子聚合物的组合物可以应用至牙齿或牙龈表面,并且随后以及依次地接触包括如上描述的二价或三价离子的第二组合物以便在牙齿或牙龈表面实现阴离子性聚合物的相同不溶化程度。

[0047] 水溶性或抗水性载体的使用进一步支持了牙科用组合物的稳定性,并且因此提供比不包括这些载体的组合物更长的储存期。优选的储存期范围从六个月到五年。

[0048] 组合物中的载体的浓度可以是占该组合物重量的大约10%,15%,20%,25%,

30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 的重量。

[0049] 当应用至口腔时有用的治疗剂包括那些已知为防止蛀牙或龋齿、牙垢或牙石、牙齿菌斑、口臭、牙渍、牙龈炎、牙周病、口腔溃疡以及其他疾病、苦恼或口腔症状是有效的治疗剂。治疗剂可以包括例如抗菌剂、牙齿增白剂、抗炎剂、牙齿脱敏剂、防龋剂、牙垢控制剂、牙齿和牙龈表面防护剂、和牙齿色斑预防剂。

[0050] 在本发明的组合物中已知的或预期具有效用的合适的抗微生物剂包括针对口腔内发现的微生物具有抑制活性的化合物。诸如三氯生、氯己定盐（诸如氯己定二葡萄糖酸盐）、氯化十六烷基吡啶和度米芬的化合物在本发明的组合物中是合适的抗微生物剂。

[0051] 合适的牙齿美白剂包括一个或多个含过氧化物的化合物，或更广泛地，氧化化合物。这样的氧化化合物包括碱金属过碳酸盐（诸如过碳酸钠）、过氧化脲、过硼酸钠、过硫酸钾、过氧化钙、过氧化锌、二氧化氯、亚氯酸钠、过氧化氢配合物（例如 PVP-过氧化氢配合物）和过氧化氢。

[0052] 合适的防龋剂包括但不限于氟化物离子源。氟离子源包括氟化钠、氟化钾、氟化钙、氟化亚锡、单氟磷酸亚锡和单氟磷酸钠。这些源应当在任何地方剥离从约 25 至约 3500ppm 的氟离子。按牙科用组合物的重量计，抗龋剂可以存在为从约 0.05% 至约 3.0% 的量，优选地约 0.2% 至约 1.0%。

[0053] 合适的牙垢控制剂包括但不限于锌盐（例如柠檬酸锌三水合物）和包含有磷（例如三聚磷酸钠）的药剂。无机磷牙垢控制剂可包括诸如焦磷酸二钠、焦磷酸氢二钾、焦磷酸四钾、焦磷酸四钠以及它们的混合物的任意焦磷酸盐。可以作为牙垢控制剂的有机磷化合物包括聚磷酸酯，诸如二乙烷-1-羟基-1,1-二磷酸二钠（EHDP）、亚甲基二膦酸和 2-膦酸丁烷-1,2,4-三羧酸。按牙科用组合物的重量计，聚磷酸酯的量的范围可以从约 0.5% 至约 20.0%，优选从约 1.0% 至约 8.0%，最佳从约 1.2% 至约 4.5%。作为磷酸盐的替代品，锌盐可被用作抗牙垢剂。最优选的是柠檬酸锌三水合物。按牙科用组合物的重量计，锌盐的量的范围可以从约 0.5% 至约 20%，优选从约 1.0 至约 8.0%，最佳从约 2.0% 至约 6.0%。

[0054] 按牙科用组合物的重量计，牙科用组合物中的治疗剂的浓度可以是大约 0.01%，0.02%，0.03%，0.04%，0.05%，0.06%，0.07%，0.08%，0.09%，0.1%，0.2%，0.3%，0.4%，0.5%，0.6%，0.7%，0.8%，0.9%，1.0%，1.5%，2.0%，2.5%，3.0%，3.5%，4.0%，4.5%，5.0%，5.5%，6.0%，6.5%，7.0%，7.5%，8.0%，8.5%，9.0%，9.5%，10.0%，10.5%，11.0%，11.5%，12.0%，12.5%，13.0%，13.5%，14.0%，14.5%，15.0%，15.5%，16.0%，16.5%，17.0%，17.5%，18.0%，18.5%，19.0%，19.5%，20.0%，20.5%，21.0%，21.5%，22.0%，22.5%，23.0%，23.5%，24.0%，24.5%，25%，25.5%，26.0%，26.5%，27.0%，27.5%，28.0%，28.5%，29.0%，295%，30.0%，30.5%，31.0%，31.5%，32.0%，32.5%，33.0%，33.5%，34.0%，34.5%，35.0%，35.5%，36.0%，36.5%，37.0%，37.5%，38.0%，38.5%，39.0%，39.5%，40.0%，40.5%，41.0%，41.5%，42.0%，42.5%，43.0%，43.5%，44.0%，44.5%，45.0%，45.5%，46.0%，46.5%，47.0%，47.5%，48.0%，48.5%，49.0%，49.5%，50%。

[0055] 预期将包含在本发明的组合物中的辅助成分包括粘合促进剂、增稠剂、辅助膜形成剂、调味剂、湿润剂、甜味剂、表面活性剂、乳化剂、pH 调节剂、稳定剂、辅助治疗剂、遮光

剂、着色剂、稀释剂和修改或增强成分的其它产品。

[0056] 可以包括粘合促进剂以更好地选择性地将组合物结合至牙齿而不是背板层。合适的粘合促进剂包括,但并不限于聚乙烯吡咯烷酮, **Carbopol[®]**, 聚卡波非, **Eudragit[®]** 聚合物 (polymers) 和共聚物以及 **Gantrez[®]**。

[0057] 在本领域中合适的增稠剂是已知的。合适的辅助膜形成剂包括但不限于聚乙烯基吡咯烷酮 (PVP)、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素和甲基纤维素。这类增稠剂和膜形成剂可以有增加在组合物和牙齿之间的粘合强度的效果。这些增稠剂和膜形成剂在组合物的粘度上也有效果。

[0058] 合适的调味剂包括但不限于从植物和水果中获取的油, 诸如柑桔油, 水果香精, 薄荷, 薄荷油, 留兰香油, 辣椒素, 丁香油, 冬绿油、茴香、黄樟、鼠尾草、桉树、马郁兰、肉桂、柠檬、桔子、香蕉、樱桃、苹果、菠萝、葡萄、草莓、蓝莓、蜜饯, 水杨酸甲酯等等。应当理解的是, 除了上述明确描述的以外, 可以使用其他的天然的和人造的调味剂。

[0059] 合适的湿润剂包括但不限于甘油, 山梨糖醇, 木糖醇, 甘露糖醇, 乳糖醇, 麦芽糖醇, 和其他糖醇, 聚乙二醇, 丙二醇, 和其它可食的多元醇以及它们的混合物。

[0060] 合适的甜味剂包括但不限于蔗糖, 乳糖, 葡萄糖, 麦芽糖, 糊精, 干转化糖, 果糖, 左旋糖, 半乳糖, 玉米糖浆和它们的固体, 山梨糖醇, 甘露糖醇, 木糖醇, 氢化淀粉水解物, 麦芽糖醇, 三氯蔗糖, 阿斯巴甜, 安赛蜜的盐, 阿力甜, 糖精及其盐类, 环拉酸和它的盐, 甘草酸, 二氢查耳酮, 索马甜, 莫内林, 甜叶菊提取物等等。

[0061] 合适的表面活性剂包括但不限于硫酸月桂酸钠, 具有从大约 20 至 60 摩尔环氧乙烷的脱水山梨糖醇单油酸酯的缩合物 (例如, “Tweens” ICI 美国公司的商标), 具有环氧丙烷的环氧乙烷的缩合物和丙二醇的缩合物 (“Pluronic” BASF-Wyandotte 公司的商标)。

[0062] 合适的 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 和三乙醇胺。虽然该组合物可以在任何 pH 值, 但该 pH 值应在一个对于人类口腔中使用生理上安全的范围之内, 优选在约 5.0 至约 9.0 的范围内。

[0063] 合适的稳定剂和 / 或螯合剂包括但不限于 EDTA 及其盐, 柠檬酸及其盐, 葡糖酸及其盐, 依替膦酸 (**Dequest[®]** 2010), 碱金属焦磷酸盐和碱金属多磷酸盐。

[0064] 合适的遮光剂包括但不限于二氧化钛, 氧化锌和羟基磷灰石。

[0065] 合适的着色剂包括但不限于单独或组合使用的 FD&C 型染料和色淀, 水果和蔬菜提取物, 二氧化钛等等。

[0066] 可以包括稀释剂以降低该组合物的粘度。示例稀释剂包括: 甘油, 丙二醇, 低分子量的聚乙二醇和水。

[0067] 可以包括干燥剂以减少用于组合物从液体变干至固体或半固体花费的时间的量。可以利用任意数量的生物相容的挥发性液体, 例如, 醇、丙酮、己烷和乙酸乙酯, 来创建更快变干的组合物。

[0068] 按牙科用组合物的重量计, 在牙科组合物中的每种辅助成分的浓度可以是大约 0.01%, 0.02%, 0.03%, 0.04%, 0.05%, 0.06%, 0.07%, 0.08%, 0.09%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 1.5%, 2.0%, 2.5%, 3.0%, 3.5%, 4.0%, 4.5%, 5.0%, 5.5%, 6.0%, 6.5%, 7.0%, 7.5%, 8.0%, 8.5%, 9.0%,

9.5%, 10.0%, 10.5%, 11.0%, 11.5%, 12.0%, 12.5%, 13.0%, 13.5%, 14.0%, 14.5%, 15.0%, 15.5%, 16.0%, 16.5%, 17.0%, 17.5%, 18.0%, 18.5%, 19.0%, 19.5%, 20.0% 的重量。

[0069] 在本发明中有用的其他的载体、治疗剂、以及赋形剂在雷明顿 (Remington) 所著的药科学和实践 (The Science and Practice of Pharmacy) (2000); 利伯曼 (Lieberman) 等所著的药品剂型 (Pharmaceutical Dosage Forms) (第 2 版, 1989 年); 默克索引 (Merck Index) (第 13 版) 中列出。

[0070] 装置制造

[0071] 可以通过接触或非接触印刷或应用实现治疗组合物图案的沉积。优选的应用过程是压电印刷, 也被称为喷墨印刷, 其允许非常小的和离散的“岛”或“点”的材料沉积在平面和非平面基板上。用某些类型的压电印刷机, 点的尺寸可以是直径为 5 微米那么小, 然而对于本发明的目的, 点尺寸在从大约 10 微米至大约 2 毫米的范围内, 并且更特别地从约 100 微米至约 1 毫米是优选的, 这取决于本发明的微图案化装置的特定的组合物、活性成分和治疗的目的。

[0072] 图 1a、1b、3 和 4 描绘了通过在其上印刷制造的条的实施例。背板层 1 具有印在其上的微图案化的组合物 2。该微图案化的组合物 2 优选地配置为组合物的点或岛。

[0073] 当通过该方法创建条时, 组合物的粘度必须使得该组合物可以印刷。存在广范围的能够通过该方法制造条的印刷机。伴随印刷机的广范围, 存在与各种印刷机相关的可印刷的粘度的广范围。其结果是, 取决于使用的设备该组合物的实际粘度将广泛变化。此外, 该组合物并不需要限制于特定的印刷机可以印刷的粘度。具有操纵允许其用于印刷的组合物的粘度的方法。例如, 该组合物可以在印刷之前被加热, 导致较高粘度的组合物以降低印刷时的粘度, 仅用以增加印刷后的组合物。另外一个用以印刷更高粘度组合物的方式将是在更高压力下印刷。除了当印刷时操纵粘度之外, 稀释剂, 增稠剂和膜形成剂 (见上文) 也可以用于调整粘度以便粘度在用于印刷的合适的范围内。

[0074] 如在图 1a、1b、3 和 4 中描绘的制造本发明的微图案化装置的可替代的方法是通过微凹版印刷, 从而用期望的形状和尺寸的井创建微图案化的卷。该卷通过称为刮刀式涂胶的过程与期望的组合物接触, 在该过程中多余的材料 (未沉积在微图案的井中的材料) 在连续过程中被擦除并且井中的材料通过创建微图案化的组合物 2 的典型微凹版印刷过程被转移至背板材料。例如, 微凹卷可以被制造为具有直径为 500 微米和 250 微米深的半球状的井, 每个井在中心与相邻的井间隔 1 毫米。这种微图案将导致印刷的背板材料具有在点之间分离至少 500 微米的组合物的半球状的点。

[0075] 图 2a-2b 描绘了条的可替代的实施例。在这个实施例中, 背板层 1 具有一系列的创建微图案化的组合物的井或坑 4。背板层 1 用组合物涂层使得该组合物填充井或坑 4。多余的组合物从背板层 1 擦除, 剩余已填充一系列井或坑 4 的组合物。因此, 由填充的井或坑形成不连续的微图案化的组合物。

[0076] 在组合物应用至背板层之后, 该组合物被干燥或另外增稠为固体或半固体状态。用于该组合物变干的时间量可以用多种方式降低。例如, 一种用以降低组合物干燥时间的方式是可以在组合物中包括干燥剂 (见上文)。降低干燥时间的另外方法包括加热所制造的条或在条上增加空气流通。

[0077] 所制造的条可能还需要被切割或剪裁至适当的尺寸。一般该尺寸需要足够大以便容易由用户握住,但是需要足够小以便适合在口腔中。

[0078] 在一个可替代的实施例中,所制造的条形成为连续的背板层。通过任何能够创建组合物不连续的微图案的方法将组合物转移至连续的背板层。允许组合物以变干或增稠至固体或半固体状态。然后连续的背板层将围绕在连续的背板层的每一端的线轴并且然后放置在分配装置中(未示出)。

[0079] 示例

[0080] 示例 1

[0081] 以下组合物是在实验室规模上在行星式混合器(Model DPM-2, Charles Ross&Sons, Hauppauge, NY) 中制造的,如下

[0082]

成分	百分比(w/w)
去离子水	13.690
甘油	40.000
羟乙磷酸	0.500
锡酸钾	0.020
过氧化氢 35%	42.290
Carbopol® 974P	2.000
氢氧化铵 29%	至 pH 5.0
总计	100.000

[0083] 在一个合适的塑料容器中结合水和甘油,随后结合羟乙磷酸和锡酸钾,并且混合直到用塑料或Kynar®涂层的搅拌叶轮溶解。添加过氧化氢并拌匀。一次添加全部 Carbopol® 974P,用高速搅拌混合至少一个小时用以分散和溶解粉末。将该混合物转移至Kynar®涂层的 2 加仑双行星式混合器。用氢氧化铵中和(通过可视玻璃逐滴增加)至 5.0 的 PH 值。在真空条件下混合以去除所有残留的空气中的痕迹,然后在塑料容器中打包直到准备好进一步的处理或使用。

[0084] 将以上制备的混合物放至 Model MV-100-300 PicoDot®压电机械印刷阀(Nordson EFD,东普罗维登斯,RI) 的塑料注射器贮液器中,并且在 5000xrpm 离心以去除所有残留的空气中的痕迹以便允许经过印刷阀的不间断的流动。将阀安装在具有 200mm×200mm 印刷区域以及在 X, Y, Z 坐标上 10 微米的可重复性的 3 轴机器人(Janome JR200N, Janome 缝纫机有限公司,东京,日本)上。在所有情况下在室温执行微图案的印刷。

[0085] 将包括 50mm×50mm 平方的聚烯烃/蜡混合薄膜(Parafilm® M, SPI 提供,西切斯特, PA) 的超大背板层放在机器人的定位平台并且在所有四个边缘用胶带固定在适当位置。包括 400 点阵的微图案被编程进入印刷机用以印刷在 20mm×50mm 矩形(近似于用于单一牙弓治疗所期望的接触面积)中的点。所印刷的点也定义了具有接近 1x 高度:2x 直

径的纵横的半球比。通过图像分析将点确定为直径近似于 480 微米（图 3）。

[0086] 考虑到用于不与微图案化点阵接触而操纵的未经印刷的边缘，该背板层随后被剪裁至 20mm×70mm。这种边缘也可以在条放置和随后阵列转移期间形成更容易和更清洁的操纵。

[0087] 示例 2

[0088] 以下非限制性的表概述了在牙齿美白组合物的配方连同本发明的装置起作用中的有用成分的范围。

[0089]

活性物	稀释剂/载体	粘合促进剂	增稠剂	稳定剂	备选
过氧化氢	甘油	PVP	PVP	锡酸盐	着色剂
过氧化脲	聚乙二醇	Carbopol®	Carbopol®	螯合剂	香料
PVP/过氧化氢络合物	丙二醇	聚卡波非	聚卡波非		表面活性剂
过碳酸钠	乙醇	Eudragit®聚合物/共聚物	Gantrez		辅助活性物
烯丙基甲基	烃油/蜡	Gantrez			渗透剂

[0090]

丙烯酸酯聚合物/过氧化氢络合物					
	植物油/蜡				釉乳浊剂
					pH 调整剂
0.1 - 30 (基于过氧化氢)	20- 80	0.1- 75	0.1 - 75	0.001- 10	0.0001 - 10

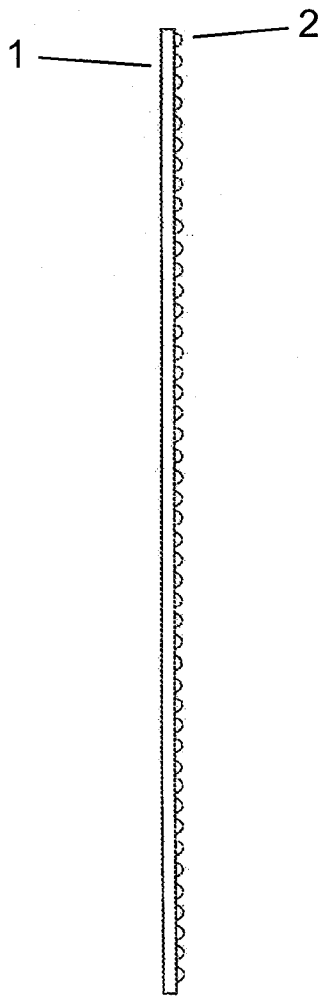


图 1a

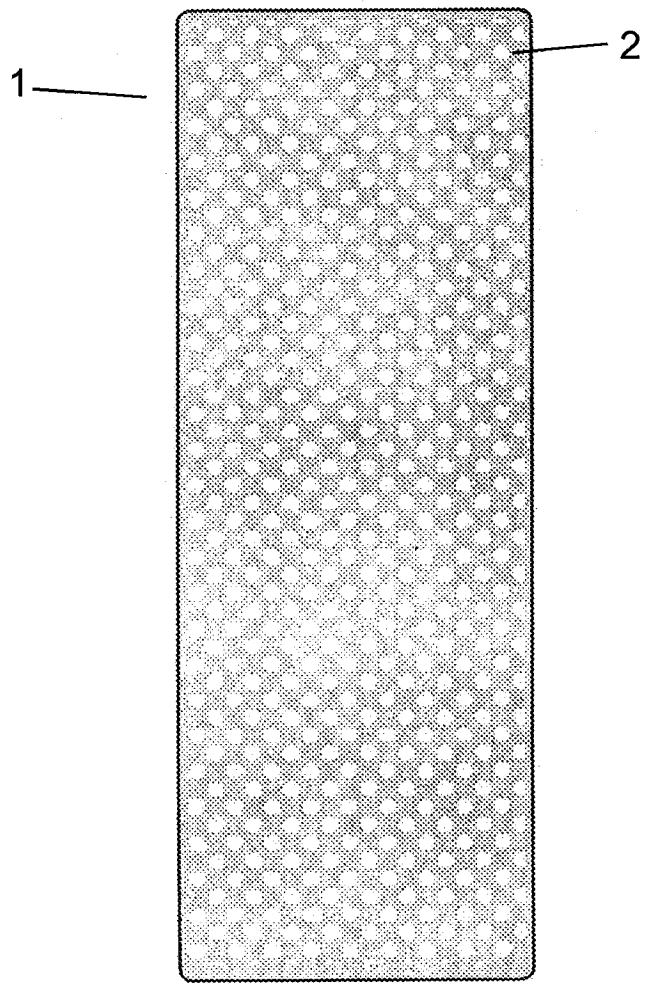


图 1b

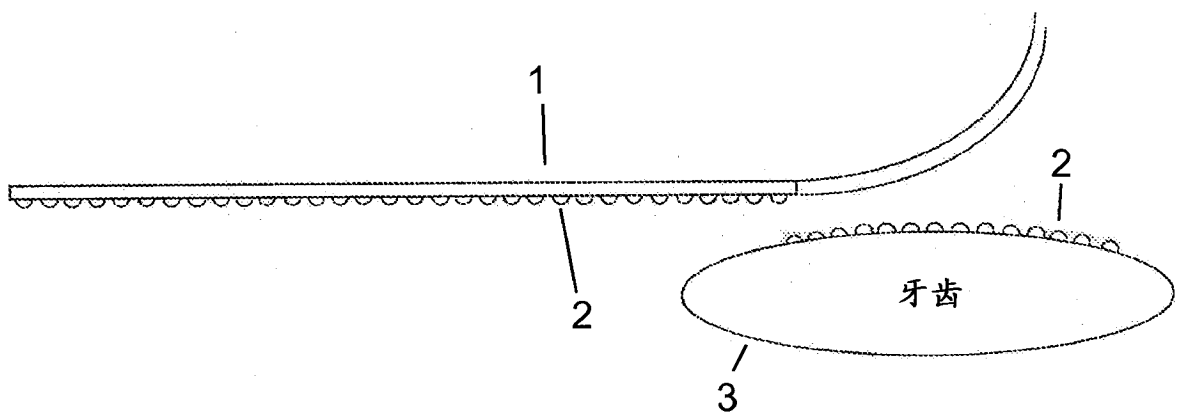


图 1c

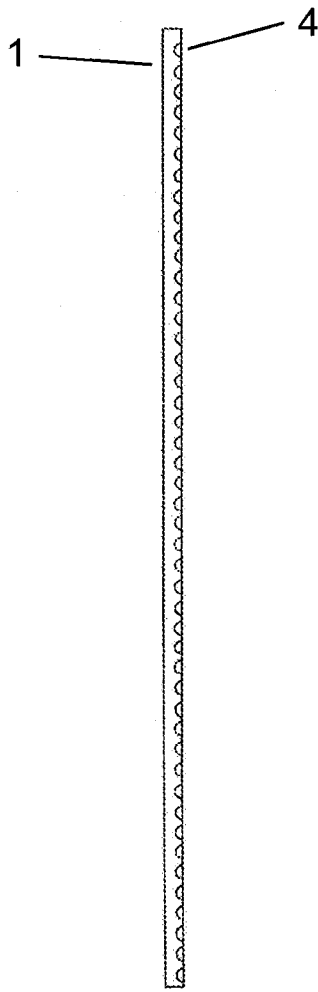


图 2a

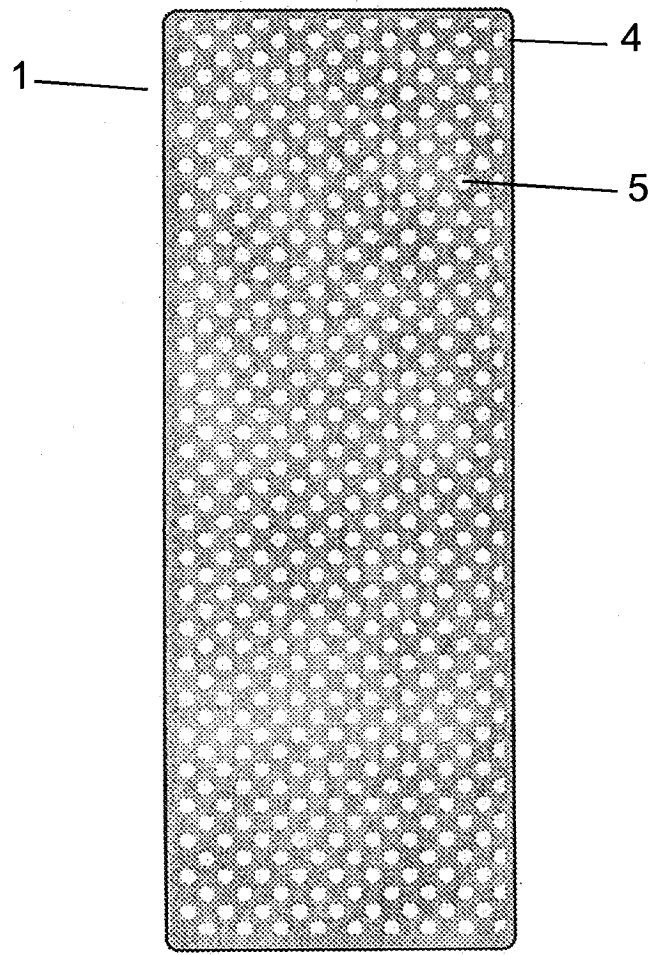


图 2b

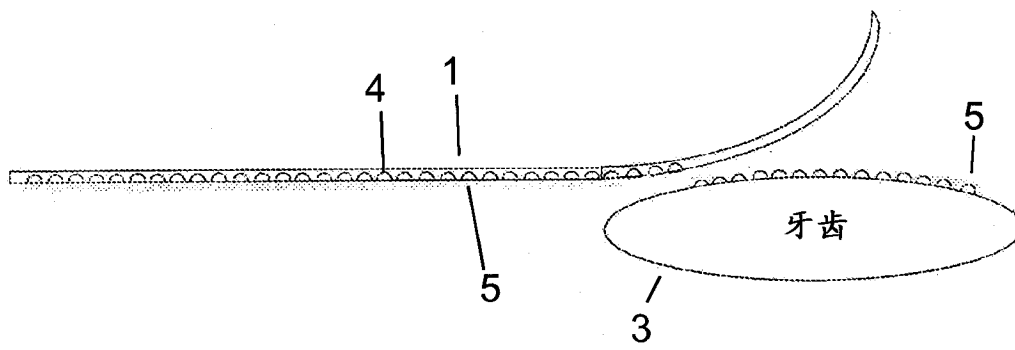


图 2c

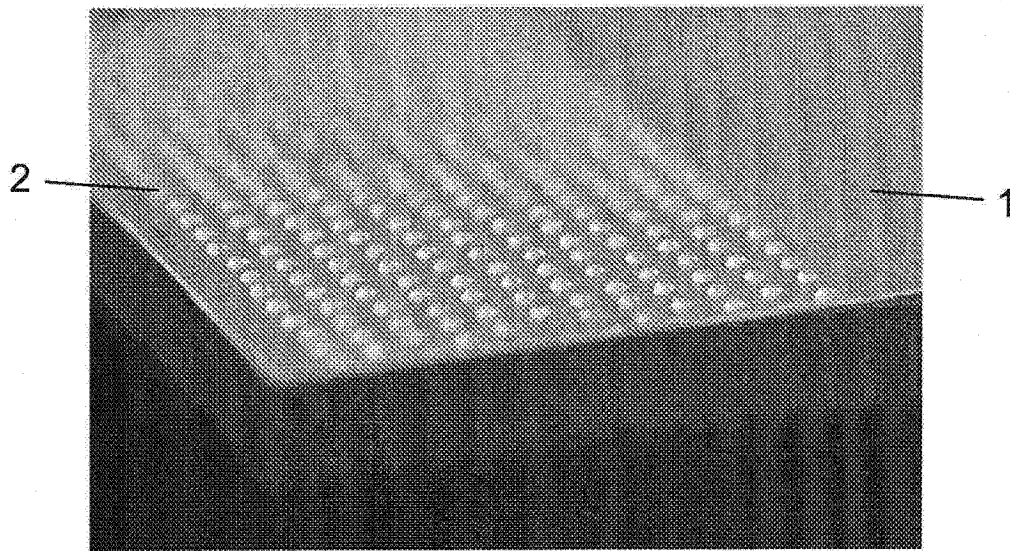


图 3

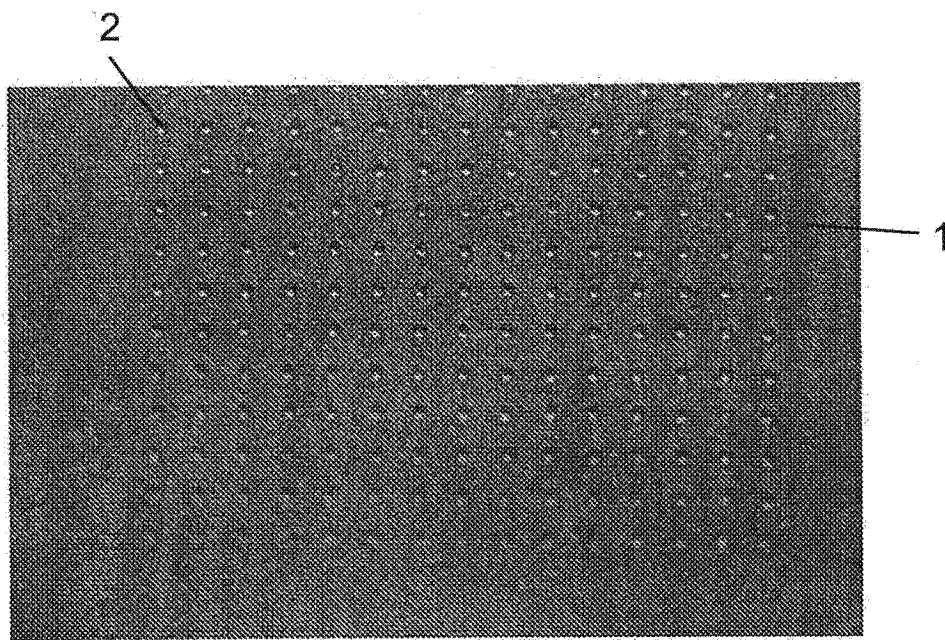


图 4